





**EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS (EL)  
2019/6,**

**11. detsember 2018,**

**mis käsitleb veterinaarravimeid ning millega tunnistatakse  
keh tetuks direktiiv 2001/82/EÜ**

**(EMPs kohaldatav tekst)**

*I PEATÜKK*

**REGULEERIMISESE, KOHALDAMISALA JA MÕISTED**

*Artikkel 1*

**Reguleerimisese**

Käesolevas määruses sätestatakse veterinaarravimite turulelaskmist, tootmist, impordi, ekspordi, tarnimist, turustamist, ravimiohutuse järelevalvet, kontrolli ja kasutamist reguleerivad õigusnormid.

*Artikkel 2*

**Kohaldamisala**

1. Käesolevat määrust kohaldatakse veterinaarravimite suhtes, mis on valmistatud tööstuslikult või tööstuslikku protsessi hõlmava meetodi abil ning mis on ette nähtud turulelaskmiseks.
2. Lisaks käesoleva artikli lõikes 1 osutatud ravimitele kohaldatakse artikleid 94 ja 95 ka veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete suhtes.
3. Lisaks käesoleva artikli lõikes 1 osutatud ravimitele kohaldatakse artikleid 94, 105, 108, 117, 120, 123 ja 134 ka inaktiveeritud immuunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, mis on toodetud epidemioloogilises üksuses olevalt loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatud kõnealuse looma või loomade raviks samas epidemioloogilises üksuses või looma või loomade raviks üksuses, millel on tõendatud epidemioloogiline seos.
4. Erandina käesoleva artikli lõigetest 1 ja 2 kohaldatakse veterinaarravimite suhtes, millele on antud müügiluba vastavalt artikli 5 lõikele 6, üksnes artikleid 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 ja IV peatüki 5. jagu.
5. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 ei kohaldata artikli 86 kohaselt registreeritud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes artikleid 5–15, 17–33, 35–54, 57–72, 82–84, 95, 98, 106, 107, 110, 112–116, 128, 130 ja 136.
6. VII peatükki kohaldatakse lisaks käesoleva artikli lõikes 1 osutatud ravimitele ka:
  - a) ainete suhtes, millel on anaboolsed, nakkusevastased, parasiidivastased, põletikuvastased, hormonaalsed, narkootilised või psühhotroopsed omadused ja mida võidakse kasutada loomadel;
  - b) veterinaarravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis või isiku poolt, kellele on liikmesriigi õiguse kohaselt selleks luba antud, vastavalt üksiklooma või väikese loomarühma jaoks välja kirjutatud veterinaarretseptile („ekstemporaalsed ravimid“);

**▼B**

c) veterinaarravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis vastavalt farmakopöas esitatud juhistele ja on ette nähtud tarnimiseks vahetult lõpptarbijale („seeriaviisilised ravimid“). Kui seeriaviisiline ravim on ette nähtud toiduloomadele, väljastatakse see veterinaarretsepti alusel.

7. Käesolevat määrust ei kohaldata:

a) veterinaarravimite suhtes, mis sisaldavad autoloogseid või allogeenseid rakke või kudesid, mille puhul ei ole rakendatud tööstuslikku protsessi;

b) radioaktiivsetel isotoopidel põhinevate veterinaarravimite suhtes;

c) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1831/2003 <sup>(1)</sup> artikli 2 lõike 2 punktis a määratletud söödalisandite suhtes;

d) teadus- ja arendustegevuseks ette nähtud veterinaarravimite suhtes;

e) Määruse (EL) 2019/4 artikli 3 lõike 2 punktides a ja b määratletud ravimsööda ja vahetoodete suhtes.

8. Käesolev määrus ei piira tasusid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide sätete kohaldamist, välja arvatud müügilubade andmise tsentraliseeritud menetluse puhul.

9. Käesolev määrus ei takista liikmesriigil säilitada või kehtestada oma territooriumil riiklikke kontrollimeetmeid, mida ta peab narkootiliste ja psühhotroopsete ainete suhtes asjakohaseks.

*Artikkel 3***Kollisioon**

1. Kui käesoleva määruse artikli 2 lõikes 1 osutatud veterinaarravim kuulub ka Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) nr 528/2012 <sup>(2)</sup> või määruse (EÜ) nr 1831/2003 reguleerimisalasse ning käesolev määrus ja määrus (EL) nr 528/2012 või määrus (EÜ) nr 1831/2003 on omavahel vastuolus, kohaldatakse käesolevat määrust.

2. Käesoleva artikli lõike 1 kohaldamiseks võib komisjon rakendusaktidega vastu võtta otsuseid selle kohta, kas teatud toodet või tooterühma tuleb käsitleda veterinaarravimina. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 4***Mõisted**

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

<sup>(1)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. septembri 2003. aasta määrus (EÜ) nr 1831/2003 loomasöödades kasutatavate söödalisandite kohta (ELT L 55, 18.10.2003, lk 29).

<sup>(2)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. mai 2012. aasta määrus (EL) nr 528/2012, milles käsitletakse biotsiidide turul kättesaadavaks tegemist ja kasutamist (ELT L 167, 27.6.2012, lk 1).

**▼B**

- 1) „veterinaarravim“ – aine või ainete kombinatsioon, mis vastab vähemalt ühele järgmistest tingimustest:
  - a) seda esitletakse viisil, mis omistab sellele loomahaigust ravivaid või ära hoidvaid omadusi;
  - b) see on ette nähtud kasutamiseks loomadel või neile manustamiseks, et taastada, parandada või muuta füsioloogilist talitlust farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime kaudu;
  - c) see on ette nähtud kasutamiseks loomadel meditsiinilise diagnoosimise eesmärgil;
  - d) see on ette nähtud loomade surmamiseks;
- 2) „aine“ – iga aine, mis on:
  - a) inimpäritolu;
  - b) loomset päritolu;
  - c) taimset päritolu;
  - d) keemilist päritolu;
- 3) „toimeaine“ – aine või ainete segu, mis on ette nähtud kasutamiseks veterinaarravimi tootmisel ning millest saab tootmisprotsessis kõnealuse ravimi toimeaine;
- 4) „abiaine“ – veterinaarravimi koostisosa, mis ei ole toimeaine ega pakkematerjal;
- 5) „immunoloogiline veterinaarravim“ – veterinaarravim, mis on ette nähtud loomadele manustamiseks, et tekitada aktiivne või passiivne immuunsus või diagnoosida nende immuunsüsteemi seisundit;
- 6) „bioloogiline veterinaarravim“ – veterinaarravim, mille toimeaine on bioloogiline aine;
- 7) „bioloogiline aine“ – aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ning mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid ning omada teadmisi tootmisprotsessi ja selle kontrolli kohta;
- 8) „originaalveterinaarravim“ – veterinaarravim, millele on artikli 8 kohaselt esitatud taotluse alusel antud müügiluba vastavalt artiklile 44, 47, 49, 52, 53 või 54, nagu on osutatud artikli 5 lõikes 1;
- 9) „geneeriline veterinaarravim“ – veterinaarravim, millel on sama toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja ravimvorm kui originaalveterinaarravimil ning mille bioekvivalentsus originaalveterinaarravimiga on tõendatud;
- 10) „homöopaatiline veterinaarravim“ – veterinaarravim, mis on valmistatud homöopaatilistest lähteainetest Euroopa farmakopöas kirjeldatud homöopaatilisel meetodil või selle kirjelduse puudumise korral liikmesriikides ametlikult kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud meetodil;

**▼B**

- 11) „mikroobide resistentsus“ – mikroorganismide võime püsida elus või kasvada mikroobivastase aine sellise kontsentratsiooni juures, mis on tavaliselt piisav sama liigi mikroorganismide kasvu pidurdamiseks või nende hävitamiseks;
- 12) „mikroobivastane aine“ – vahetult mikroorganismidele toimiv aine, mida kasutatakse nakkuste või nakkushaiguste raviks või ennetamiseks, sealhulgas antibiootikumid, viirusevastased ained, seenevastased ja algloomavastased ained;
- 13) „parasiidivastane aine“ – aine, mis surmab parasiidi või katkestab tema arengu ja mida kasutatakse parasiitide põhjustatud või nende levitava nakkuse, infestatsiooni või haiguse raviks või ennetamiseks, sealhulgas tõrjuvate omadustega ained;
- 14) „antibiootikum“ – vahetult bakteritele toimiv aine, mida kasutatakse nakkuste või nakkushaiguste raviks või ennetamiseks;
- 15) „metafülaktika“ – ravimi manustamine loomarühmale, kui osal rühmast on diagnoositud kliiniline haigus, eesmärgiga ravida kliiniliselt haigeid loomi ja hoida ära haiguse levik lähikontaktis olevatele ja nakatumisriskiga loomadele, kes võivad olla juba subkliiniliselt nakatunud;
- 16) „profülaktika“ – ravimi manustamine loomale või loomarühmale enne haiguse kliiniliste sümptomite avaldumist, et ennetada haiguse või nakkuse teket;
- 17) „kliiniline uuring“ – välitingimustes tehtav uuring, mille eesmärk on uurida müügiloa saamise või muutmise otstarbel veterinaarravimi ohutust või efektiivsust loomakasvatuse tavatingimustes või tavapärase veterinaartegevuse osana;
- 18) „prekliiniline uuring“ – uuring, mida kliinilise uuringu mõiste ei hõlma ja mille eesmärk on uurida müügiloa saamise või muutmise otstarbel veterinaarravimi ohutust või efektiivsust;
- 19) „kasu ja riski suhe“ – hinnang veterinaarravimi positiivsele mõjule selle kasutamiseiga seotud järgmiste riskide valguses:
  - a) veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsusega seotud risk loomade või inimeste tervisele;
  - b) soovimatu keskkonnamõju risk;
  - c) resistentsuse tekkega seotud risk;
- 20) „üldnimetus“ – Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitude kohane aine rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel üldkasutatav nimetus;
- 21) „veterinaarravimi nimetus“ – väljamõeldud nimetus, mille puhul ei ole segiminekuohtu üldnimetusega, või üld- või teaduslik nimetus koos kaubamärgi või müügiloa hoidja nimega;

**▼B**

- 22) „toimeainekogus“ – toimeaine kvantitatiivne sisaldus veterinaarravimis annustamisühiku, ruumalaühiku või massiühiku kohta olenevalt ravimvormist;
- 23) „pädev asutus“ – artikli 137 kohaselt liikmesriigi määratud ametiasutus;
- 24) „märgistus“ – esmapakendile või välispakendile kantud teave;
- 25) „esmapakend“ – tootepakend või muud liiki pakend, mis puutub vahetult kokku veterinaarravimiga;
- 26) „välispakend“ – pakend, millesse esmapakend paigutatakse;
- 27) „pakendi infoleht“ – veterinaarravimi kohta käiv dokument, mis sisaldab teavet ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks;
- 28) „teabekasutusnõusolek“ – originaaldokument, millele on alla kirjutatud andmete omanik või tema esindaja ja milles kinnitatakse, et pädevad asutused, määrusega (EÜ) nr 726/2004 loodud Euroopa Ravimiamet („amet“) või komisjon võivad käesoleva määruse kohaldamisel kasutada kõnealuseid andmeid taotleva isiku kasuks;
- 29) „piiratud turg“ – turg ühele järgmist liiki ravimitest:
  - a) veterinaarravimid harva või piiratud geograafilistel aladel esinevate haiguste raviks või ärahoidmiseks;
  - b) veterinaarravimid muud liiki loomade kui veiste, lihalammaste, sigade, kanade, koerte ja kasside jaoks;
- 30) „ravimiohutuse järelevalve“ – teadus- ja muu tegevus, mis on seotud arvatavate kõrvalnähtude või muude ravimitega seotud probleemide tuvastamise, hindamise, mõistmise ja ennetamisega;
- 31) „ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimik“ – üksikasjalik kirjeldus ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kohta, mida müügiloo hoidja kasutab ühe või mitme müügiloo saanud veterinaarravimi puhul;
- 32) „kontroll“ – pädeva asutuse täidetav ülesanne käesolevale määrusele vastavuses veendumiseks;
- 33) „veterinaarretsept“ – veterinaararsti väljastatud dokument veterinaarravimi või inimtervishoius kasutatava ravimi kasutamiseks loomadel;
- 34) „keeluaeg“ – loomale veterinaarravimi viimase manustamise ja temalt saadavate toiduainete tootmise vaheline lühim lubatud ajavahemik, mis on tavapäraste kasutustingimuste puhul vajalik selle tagamiseks, et toiduained ei sisaldaks rahvatervist ohustavates kogustes ravimijääke;
- 35) „turuleaskmine“ – veterinaarravimi esmakordselt kättesaadavaks tegemine kogu liidu turul või olenevalt asjaoludest ühes või mitmes liikmesriigis;

**▼B**

- 36) „ravimite hulгимүүк“ – kõik toimingud, mis on seotud veterinaarravimite hankimise, säilitamise, tarnimise või ekspordimisega tulunduslikul või mittetulunduslikul eesmärgil, välja arvatud veterinaarravimite jaemүүк tarbijatele;
- 37) „veeloomad“ – Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2016/429 <sup>(3)</sup> artikli 4 punktis 3 osutatud liigid;
- 38) „toiduloomad“ – määruse (EÜ) nr 470/2009 artikli 2 punktis b määratletud toiduloomad;
- 39) „muudatus“ – artiklis 36 osutatud veterinaarravimi müügiloo tingimuste muutmine;
- 40) „veterinaarravimite reklaam“ – veterinaarravimite mis tahes vormis propageerimine, et edendada veterinaarravimite tarnimist, turustamist, müüki või kasutamist, sealhulgas raviminäidiste tarnimine ja sponsorlus;
- 41) „ohusignaali haldamise protsess“ – veterinaarravimite ravimiohutuse järelevalve andmete aktiivse jälgimise protsess, et hinnata neid andmeid ning teha kindlaks muutusi veterinaarravimite kasu ja riski tasakaalus ning tuvastada riske looma- või rahvatervisele või keskkonna kaitsele;
- 42) „võimalik tõsine risk inimeste või loomade tervisele või keskkonnale“ – olukord, kus on märkimisväärselt suur tõenäosus, et veterinaarravimi kasutamisest tulenev tõsine oht avaldab kahjulikku mõju inimeste või loomade tervisele või keskkonnale;
- 43) „uudne veterinaarravim“ – see on:
- a) veterinaarravim, mis on välja töötatud spetsiaalselt geeniteraapias, regeneratiivses meditsiinis, koetehnoloogias, või veretoote- või fagoteraapias kasutamiseks;
  - b) nanotehnoloogial põhinev veterinaarravim või
  - c) muu ravimeetod, mida loetakse veterinaarmeditsiini arenevaks valdkonnaks;
- 44) „epidemioloogiline üksus“ – määruse (EL) 2016/429 artikli 4 punktis 39 määratletud epidemioloogiline üksus.

<sup>(3)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 9. märtsi 2016. aasta määrus (EL) 2016/429 loomataudide kohta, millega muudetakse teatavaid loomatervise valdkonna õigusakte või tunnistatakse need kehtetuks (loomatervise määrus) (ELT L 84, 31.3.2016, lk 1).

**▼B***II PEATÜKK***MÜÜGILOAD – ÜLDSÄTTED JA TAOTLEMISE KORD**

## 1. jagu

**Üldsätted***Artikkel 5***Müügiload**

1. Veterinaarravim lastakse turule üksnes pärast seda, kui pädev asutus või komisjon (olenevalt sellest, kumb on asjakohane) on vastavalt artiklile 44, 47, 49, 52, 53 või 54 andnud kõnealuse ravimi jaoks müügiloa.
2. Veterinaarravimi müügiloal on piiramatu kehtivusaeg.
3. Müügiloa andmise, selle andmisest keeldumise, peatamise, kehtetuks tunnistamise ja muudatuse otsused avalikustatakse.
4. Veterinaarravimi müügiloa võib anda üksnes taotlejale, kelle asukoht on liidus. Nõue omada liidus asukohta kehtib ka müügiloa hoidja suhtes.
5. Ühe või mitme toiduloomaliigi jaoks ettenähtud veterinaarravimi müügiloa võib anda üksnes juhul, kui ravimi farmakoloogiline toimeaine on asjaomaste loomaliikide jaoks lubatud vastavalt määrusele (EÜ) nr 470/2009 ja selle alusel vastu võetud õigusaktidele.
6. Veterinaarravimite puhul, mis on ette nähtud üksnes lemmikloomadena peetavatele loomadele – akvaariumi- või tiigiloomadele, dekoratiivkaladele, puurilindudele, kirjatuvidele, terraariumiloomadele, väike-närilistele, valgetuhkrutele ja küülikutele – võivad liikmesriigid lubada erandeid käesolevast artiklist, tingimusel et selliste veterinaarravimite puhul ei ole tegu veterinaarretsepti alusel väljastatavate ravimitega ning on võetud kõik vajalikud meetmed, et vältida kõnealuste veterinaarravimite loata kasutamist muudel loomadel.

*Artikkel 6***Müügiloa taotluste esitamine**

1. Müügiloa taotlus esitatakse pädevale asutusele, kui see on seotud müügiloa andmisega vastavalt ühele järgmistest menetlustest:
  - a) artiklites 46 ja 47 sätestatud riiklik menetlus;
  - b) artiklites 48 ja 49 sätestatud detsentraliseeritud menetlus;
  - c) artiklites 51 ja 52 sätestatud vastastikuse tunnustamise menetlus;
  - d) artiklis 53 sätestatud hilisema tunnustamise menetlus.
2. Müügiloa taotlus, mis on seotud müügiloa andmisega vastavalt artiklites 42–45 sätestatud müügilubade andmise tsentraliseeritud menetlusele, esitatakse ametile.

**▼B**

3. Lõigetes 1 ja 2 osutatud taotlused esitatakse elektrooniliselt, kasutades ameti poolt kättesaadavaks tehtud vorme.
4. Taotleja vastutab oma taotluses esitatavate andmete ja dokumentide õigsuse eest.
5. Pädev asutus või amet (olenevalt sellest, kumb on asjakohane) teavitab taotlejat 15 päeva jooksul pärast taotluse saamist sellest, kas kõik artikli 8 kohaselt nõutavad andmed ja dokumendid on esitatud ning kas taotlus on nõuetekohane.
6. Kui pädev asutus või amet (olenevalt sellest, kumb on asjakohane) leiab, et taotlus ei ole täielik, teavitab ta sellest taotlejat ja määrab puuduvate andmete ja dokumentide esitamise tähtaja. Kui taotleja ei esita ettenähtud tähtaja jooksul puuduvaid andmeid ja dokumente, loetakse taotlus tagasivõetuks.
7. Kui taotleja ei esita nõutud dokumentide täielikku tõlget kuue kuu jooksul pärast artikli 49 lõikes 7, artikli 52 lõikes 8 või artikli 53 lõikes 2 osutatud teabe saamist, loetakse taotlus tagasivõetuks.

*Artikkel 7***Keeled**

1. Märgistusel ja pakendi infolehel olev teave ja ravimi omaduste kokkuvõte on selle liikmesriigi keeles või keeltes, kus veterinaarravim turul kättesaadavaks tehakse, välja arvatud juhul, kui liikmesriik otsustab teisiti.
2. Veterinaarravimi märgistus võib olla mitmes keeles.

## 2. jagu

**Toimikutele esitatavad nõuded***Artikkel 8***Taotluses esitatavad andmed**

1. Müügiloa taotlus sisaldab järgmist:
  - a) I lisas sätestatud teave;
  - b) tehnilised dokumendid, mis on vajalikud veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse tõendamiseks vastavalt II lisas sätestatud nõuetele;
  - c) ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku kokkuvõte.
2. Kui taotluses käsitletakse mikroobivastast veterinaarravimit, esitatakse lisaks lõikes 1 loetletud teabele, tehnilistele dokumentidele ja kokkuvõttele järgmine teave:

**▼B**

- a) dokumendid inimeste või loomade tervisele või keskkonnale avalduva otsese või kaudse riski kohta seoses asjaomase mikroobivastase veterinaarravimi kasutamisega loomadel;
- b) teave riskivähendamismeetmete kohta, millega takistatakse mikroobide resistentsuse teket seoses mikroobivastase veterinaarravimi kasutamisega.

3. Kui taotluses käsitletakse veterinaarravimit, mis on ette nähtud kasutamiseks toiduloomadel ja mille farmakoloogiline toimeaine ei ole määruse (EÜ) nr 470/2009 ja selle alusel vastu võetud õigusaktide kohaselt asjaomase loomaliigi puhul lubatud, esitatakse lisaks käesoleva artikli lõikes 1 loetletud teabele, tehnilistele dokumentidele ja kokkuvõttele dokument, milles kinnitatakse, et ametile on kooskõlas kõnealuse määrusega esitatud nõuetekohane taotlus asjaomaste jääkide piirnormide kehtestamiseks.

4. Käesoleva artikli lõiget 3 ei kohaldata veterinaarravimite suhtes, mis on ette nähtud hobuslaste hulka kuuluvate loomade jaoks, kes vastavalt määruse (EL) 2016/429 artikli 114 lõike 1 punktis c osutatud kogu eluea jooksul kehtivale identifitseerimisdokumendile ja kõnealuse määruse alusel vastu võetud õigusaktidele ei kuulu tapmisele inimtarbimise eesmärgil, ning milles sisalduvad toimeained ei ole määruse (EÜ) nr 470/2009 või selle alusel vastu võetud õigusaktide kohaselt lubatud.

5. Kui taotluses käsitletakse veterinaarravimit, mis muu hulgas või ainsa komponendina sisaldab geneetiliselt muundatud organisme Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ<sup>(4)</sup> artikli 2 tähenduses, esitatakse lisaks käesoleva artikli lõikes 1 loetletud teabele, tehnilistele dokumentidele ja kokkuvõttele:

- a) koopia pädeva asutuse kirjalikust nõusolekust geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta teadus- ja arendustegevuse eesmärgil, nagu on sätestatud direktiivi 2001/18/EÜ B osas;
- b) täielik tehniline toimik, mis sisaldab direktiivi 2001/18/EÜ III ja IV lisas nõutud teavet;
- c) direktiivi 2001/18/EÜ II lisas sätestatud põhimõtete kohane keskkonnanariski hindamine;
- d) kõikide teadus- või arendustegevuse eesmärgil läbi viidud uuringute tulemused.

6. Kui taotlus esitatakse artiklites 46 ja 47 sätestatud riikliku menetluse kohaselt, esitab taotleja lisaks käesoleva artikli lõikes 1 loetletud teabele, tehnilistele dokumentidele ja kokkuvõttele kinnituse selle kohta, et ta ei ole esitanud sama veterinaarravimi müügiloa taotlust üheski teises liikmesriigis ega liidus, ja asjakohasel juhul kinnituse, et selle ravimi kohta ei ole müügiluba antud üheski teises liikmesriigis ega liidus.

<sup>(4)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiiv 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1).

**▼B**

## 3. jagu

**Kliinilised uuringud***Artikkel 9***Kliinilised uuringud**

1. Kliinilise uuringu heakskiitmise taotlus esitatakse kooskõlas kohaldatava siseriikliku õigusega selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus uuringut kavatsetakse läbi viia.
2. Kliinilised uuringud kiidetakse heaks tingimusel, et uuringutes kasutatavad toiduloomad või nendelt saadud saadused ei jõua toiduahelasse; selle tingimuse täitmist ei nõuta juhul, kui pädev asutus on kehtestanud asjakohase keeluaja.
3. Pädev asutus väljastab kliinilist uuringut heakskiitva või keelava otsuse 60 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse saamist.
4. Kliiniliste uuringute läbiviimisel võetakse nõuetekohaselt arvesse veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi raames välja töötatud rahvusvahelisi hea kliinilise tava suuniseid.
5. Kliinilistest uuringutest saadud andmed esitatakse artikli 8 lõike 1 punktis b osutatud dokumentidena müügiloa taotluse koosseisus.
6. Väljaspool liitu läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmeid võib müügiloa taotluse hindamisel võtta arvesse üksnes juhul, kui need uuringud on kavandatud ja läbi viidud ning sellekohased aruanded on esitatud kooskõlas veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi raames välja töötatud rahvusvaheliste hea kliinilise tava suunistega.

## 4. jagu

**Märgistus ja pakendi infoleht***Artikkel 10***Veterinaarravimite esmapakendite märgistus**

1. Veterinaarravimi esmapakendile kantakse, kui artikli 11 lõikest 4 ei tulene teisiti, üksnes järgnev teave:
  - a) veterinaarravimi nimetus, seejärel toimeainekogus ja ravimvorm;
  - b) toimeainete üldnimetused ja nende kvalitatiivne ja kvantitatiivne sisaldus annustamisühiku või konkreetse ruumala või massi kohta olenevalt manustamisviisist;
  - c) partii number, millele eelneb sõna „Lot“;
  - d) müügiloa hoidja nimi, ärinimi või logol esitatud nimi;
  - e) sihtliigid;
  - f) kõlblikkusaja lõppkuupäev vormingus „kk/aaaa“, millele eelneb lühend „Exp.“;
  - g) säilitamise eritingimused (kui neid on);

**▼B**

- h) manustamistee ning
  - i) keeluaeg, kui see on kehtestatud, isegi kui see on null.
2. Käesoleva artikli lõikes 1 osutatud teave esitatakse hõlpsalt loetavate ja selgelt arusaadavate tähemärkidega või kõikjal liidus kasutatavate lühendite või piktogrammidenä, mis on loetletud vastavalt artikli 17 lõikele 2.
3. Olenemata lõikest 1 võib liikmesriik otsustada oma territooriumil kättesaadavaks tehtud veterinaarravimi esmapakendile lisaks lõikes 1 nõutud teabele lisada identifitseerimiskoodi.

*Artikkel 11***Veterinaarravimite välispakendite märgistus**

1. Veterinaarravimi välispakendile kantakse üksnes järgmine teave:
- a) artikli 10 lõikes 1 osutatud teave;
  - b) veterinaarravimi sisaldus massi- või ruumalaühikutes või esmapakendite arv;
  - c) hoiatus selle kohta, et veterinaarravimit tuleb hoida lastele kättesaamatus kohas ja väljaspool nende nägemisulatust;
  - d) hoiatus selle kohta, et veterinaarravim on ette nähtud üksnes loomade raviks;
  - e) ilma et see piiraks artikli 14 lõike 4 kohaldamist – soovitus lugeda pakendi infolehte;
  - f) homöopaatiliste veterinaarravimite puhul märges „homöopaatiline veterinaarravim“;
  - g) ilma veterinaarretseptita väljastatavate veterinaarravimite puhul näidustus või näidustused;
  - h) müügiloo number.
2. Liikmesriik võib otsustada oma territooriumil kättesaadavaks tehtud veterinaarravimi välispakendile lisaks lõikes 1 nõutud teabele lisada identifitseerimiskoodi. Seda koodi võib kasutada lõike 1 punktis h osutatud müügiloo numbri asemel.
3. Käesoleva artikli lõikes 1 osutatud teave esitatakse hõlpsalt loetavate ja selgelt arusaadavate tähemärkidega või kõikjal liidus kasutatavate lühendite või piktogrammidenä, mis on loetletud vastavalt artikli 17 lõikele 2.
4. Välispakendi puudumise korral kantakse kogu lõigetes 1 ja 2 osutatud teave esmapakendile.

*Artikkel 12***Veterinaarravimite väikeste esmapakendite märgistus**

1. Erandina artiklist 10 kantakse esmapakenditele, mis on liiga väikesed, et mahutada loetavas vormis käesolevas artiklis osutatud teavet, üksnes järgmine teave:
- a) veterinaarravimi nimetus;

**▼B**

- b) toimeainete kvantitatiivne sisaldus;
- c) partiinumber, millele eelneb sõna „Lot“;
- d) kõlblikkusaja lõppkuupäev vormingus „kk/aaaa“, millele eelneb lühend „Exp.“.

2. Käesoleva artikli lõikes 1 osutatud esmapakendil peab olema välispakend, millele on kantud artikli 11 lõigete 1, 2 ja 3 kohaselt nõutav teave.

*Artikkel 13***Lisateave veterinaarravimite esmapakenditel või välispakenditel**

Erandina artikli 10 lõikest 1, artikli 11 lõikest 1 ja artikli 12 lõikest 1 võivad liikmesriigid oma territooriumil ja konkreetse taotleja nõudel lubada taotlejal lisada veterinaarravimi esmapakendile või välispakendile kasulikke lisateavet, mis on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega ega ole veterinaarravimi reklaam.

*Artikkel 14***Veterinaarravimite pakendi infoleht**

1. Müügiloa hoidja teeb veterinaarravimi pakendi infolehe hõlpsasti kättesaadavaks. Pakendi infoleht sisaldab vähemalt järgmist teavet:

- a) müügiloa hoidja ja ravimi tootja ning asjakohasel juhul müügiloa hoidja esindaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- b) veterinaarravimi nimetus, millele järgneb toimeainekogus ja ravimvorm;
- c) toimeaine või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;
- d) sihtliigid, annustamine iga liigi puhul, manustamisviis ja manustamine ning vajaduse korral nõuanded nõuetekohaseks manustamiseks;
- e) näidustused;
- f) vastunäidustused ja kõrvalnähud;
- g) keeluaeg, kui see on kehtestatud, isegi kui see on null;
- h) säilitamise eritingimused (kui neid on);
- i) ohutuse või tervisekaitse tagamiseks vajalik teave, sealhulgas teave kasutamiseiga seotud eriaabinõude kohta ja muud hoiatused;
- j) teave artiklis 117 osutatud kogumissüsteemide kohta, mida kohaldatakse asjaomasele veterinaarravimile;
- k) müügiloa number;
- l) müügiloa hoidja või tema esindaja kontaktandmed, et teatada talle arvatavatest kõrvalnähtudest;
- m) veterinaarravimi liigitus, millele on osutatud artiklis 34.

**▼B**

2. Pakendi infoleht võib sisaldada lisateavet ravimi turustamise, valdamise või vajalike ettevaatusabinõude kohta kooskõlas müügiloaga, tingimusel et selline teave ei ole müügienduslik. Lisateave esitatakse pakendi infolehel selgelt eraldatuna lõikes 1 osutatud teabest.

3. Pakendi infoleht koostatakse ja kujundatakse loetavalt, selgelt ja arusaadavalt, kasutades üldsusele mõistetavat sõnastust. Liikmesriigid võivad otsustada, kas pakendi infoleht tehakse kättesaadavaks paberkandjal või elektrooniliselt või mõlemas vormis.

4. Erandina lõikest 1 võib käesoleva artikli kohaselt nõutava teabe esitada hoopis veterinaarravimi pakendil.

*Artikkel 15***Üldnõue ravimiteabe kohta**

Artiklites 10–14 loetletud teave peab olema kooskõlas artiklis 35 sätestatud ravimi omaduste kokkuvõttega.

*Artikkel 16***Registreeritud homöopaatiliste veterinaarravimite pakendi infoleht**

Erandina artikli 14 lõikest 1 sisaldab artikli 86 kohaselt registreeritud homöopaatiliste veterinaarravimite pakendi infoleht vähemalt järgmist teavet:

- a) lähteaine või lähteainete teaduslik nimetus ja seejärel lahjendusaste, kasutades Euroopa farmakopöa sümboleid või nende puudumise korral liikmesriikides ametlikult kasutusel olevate farmakopöade sümboleid;
- b) registreeringu hoidja ning asjakohasel juhul ravimi tootja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- c) manustamisviis ja vajaduse korral manustamistee;
- d) ravimvorm;
- e) säilitamise eritingimused (kui neid on);
- f) sihtliigid ja kui see on asjakohane, annustamine iga sihtliigi puhul;
- g) erihoiatus, kui see on homöopaatilise veterinaarravimi puhul vajalik;
- h) registreerimisnumber;
- i) keeluaeg, kui see on kehtestatud;
- j) mäрге „homöopaatiline veterinaarravim“.

*Artikkel 17***Käesoleva jaoga seonduvad rakendamisolitused**

1. Kui see on asjakohane, kehtestab komisjon rakendusaktidega ühetaolised normid artikli 10 lõikes 3 ja artikli 11 lõikes 2 osutatud identifitseerimiskoodi kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

2. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu loetelu kõikjal liidus kasutatavatest lühenditest ja piktogrammidest, et võimaldada nende kasutamist vastavalt artikli 10 lõikele 2 ja artikli 11 lõikele 3. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

3. Komisjon kehtestab rakendusaktidega ühetaolised normid artiklis 12 osutatud väikeste esmapakendite suuruse kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

## 5. jagu

**Toimikutele esitatavad erinõuded geneeriliste, hübriidsete ja kombineeritud veterinaaravimite puhul ning teadval nõusolekul ja kirjanduse andmetel põhinevate taotluste puhul***Artikkel 18***Geneerilised veterinaaravimid**

1. Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b ei nõuta, et geneerilise veterinaaravimi müügiloa taotlus sisaldaks ohutust ja efektiivsust käsitlevaid dokumente, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) biosaadavuse uuringutega on tõendatud geneerilise veterinaaravimi bioekvivalentsus originaalveterinaaravimiga või esitatakse põhjendus, miks neid uuringuid ei ole tehtud;

b) taotlus vastab II lisas sätestatud nõuetele;

c) taotleja tõendab, et taotluses käsitletakse sellist geneerilist veterinaaravimit, millele vastava originaalveterinaaravimi tehniliste dokumentide kaitseperiood, mis on sätestatud artiklites 39 ja 40, on lõppenud või lõpeb vähem kui kahe aasta pärast.

2. Geneerilise veterinaaravimi toimeaine, mis esineb originaalveterinaaravimi toimeainest erineva soola, estri, eetri, isomeeri, isomeeride

**▼B**

segu, kompleksi või derivaadi kujul, loetakse samaks kui originaalveterinaarravimi toimeaine, välja arvatud juhul, kui see erineb originaalveterinaarravimi omast oluliselt ohutuse või efektiivsusega seotud omaduste poolest. Kõnealustel omadustel põhinevate erinevuste puhul esitab taotleja lisateabe, millega tõendatakse asjaomaste originaalveterinaarravimis kasutada lubatud toimeaine soolade, estrite või derivaatide ohutust või efektiivsust.

3. Kui esitatakse mitu ühe geneerilise veterinaarravimi toimeainet koheselt vabastavat suukaudset ravimvormi, loetakse need samaks ravimvormiks.

4. Kui originaalveterinaarravimi müügiluba on antud mujal kui liikmesriigis, kus esitatakse geneerilise veterinaarravimi müügiloa taotlus, või kui taotlus esitatakse vastavalt artikli 42 lõikele 4 ja originaalveterinaarravimi müügiluba on antud ühes liikmesriikidest, märgib taotleja taotluses liikmesriigi, kus on antud originaalveterinaarravimi müügiluba.

5. Pädev asutus või amet võib nõuda teavet originaalveterinaarravimi kohta selle liikmesriigi pädevalt asutuselt, kus on antud originaalveterinaarravimi müügiluba. See teave edastatakse teabenõude esitajale 30 päeva jooksul pärast nõude saamist.

6. Geneerilise veterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtte peab olema olemuselt sarnane originaalveterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõttega. See nõue ei kehti siiski originaalveterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtte nende osade suhtes, milles osutatakse näidustustele või ravimvormidele, millele laieneb geneerilise veterinaarravimi müügiloa andmise ajal veel patendiõigus.

7. Pädev asutus või amet võib nõuda taotlejalt ohutusandmeid geneerilisest veterinaarravimist tulenevate võimalike keskkonnariskide kohta, kui originaalveterinaarravimi müügiluba on antud enne 1. oktoobrit 2005.

*Artikkel 19***Hübriidsed veterinaarravimid**

1. Erandina artikli 18 lõikest 1 nõutakse asjakohaste prekliiniliste või kliiniliste uuringute tulemuste esitamist, kui veterinaarravim ei vasta kõikidele geneerilise veterinaarravimi tunnustele ühel või mitmel järgmistest põhjustest:

**▼B**

- a) geneerilise veterinaarravimi toimeaine või toimeained, näidustused, toimeainekogus, ravimvorm või manustamistee on originaalveterinaarravimiga võrreldes muutunud;
  - b) originaalveterinaarravimiga bioekvivalentsuse tõendamiseks vajalikke biosaadavuse uuringuid ei saa kasutada või
  - c) bioloogiline veterinaarravim erineb bioloogilisest originaalveterinaarravimist lähtematerjalide poolst või tootmisprotsessidest tulenevalt.
2. Hübriidse veterinaarravimi prekliinilisi ja kliinilisi uuringuid võib teha liidus või kolmandas riigis müügiloa saanud originaalveterinaarravimi partiisid kasutades.

Taotleja tõendab, et originaalveterinaarravim on kolmandas riigis müügiloa saanud nõuete kohaselt, mis on samaväärsed originaalveterinaarravimile liidus kehtestatud nõuetega, ja et need ravimid on nii sarnased, et neid võib kliinilistes uuringutes üksteisega asendada.

*Artikkel 20***Kombineeritud veterinaarravimid**

Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b ei nõuta veterinaarravimite puhul, mis sisaldavad müügiloa saanud veterinaarravimite koostises kasutatavaid toimeaineid, iga üksiku toimeaine kohta ohutust ja efektiivsust käsitlevate andmete esitamist.

*Artikkel 21***Teadval nõusolekul põhinev taotlus**

Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b ei nõuta veterinaarravimi müügiloa taotlejalt kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust käsitlevate tehniliste dokumentide esitamist, kui ta tõendab teabekasutusnõusolekuga, et tal on luba kasutada varem müügiloa saanud veterinaarravimi kohta esitatud tehnilisi dokumente.

*Artikkel 22***Kirjanduse andmetel põhinev taotlus**

1. Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b ei nõuta taotlejalt ohutust ja efektiivsust käsitlevate dokumentide esitamist, kui ta tõendab, et veterinaarravimi toimeained on olnud liidus vähemalt 10 aastat hästi tõestatud veterinaarkasutuses, nende efektiivsus on dokumenteeritud ja nende ohutuse tase on vastuvõetav.

2. Taotlus peab vastama II lisas sätestatud nõuetele.

**▼B**

## 6. jagu

**Müügilubade andmine piiratud turgude jaoks ja erandlikel asjaoludel***Artikkel 23***Taotlused piiratud turgude jaoks**

1. Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b ei nõuta taotlejalt II lisa kohaselt nõutavate ohutust või efektiivsust käsitlevate täielike dokumentide esitamist, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- a) veterinaarravimi turul kättesaadavusest tulenev kasu looma- või rahvatervisele on suurem kui teatud dokumentide esitamata jätmisest tulenev risk;
- b) taotleja tõendab, et veterinaarravim on ette nähtud piiratud turu jaoks.

2. Kui veterinaarravimi müügiluba on antud vastavalt käesolevale artiklile, märgitakse ravimi omaduste kokkuvõttes selgelt, et ohutust või efektiivsust käsitlevate täielike andmete puudumise tõttu on ohutuse või efektiivsuse hindamine läbi viidud piiratud kujul.

*Artikkel 24***Piiratud turu jaoks antud müügiloa kehtivus ja selle läbivaatamise kord**

1. Erandina artikli 5 lõikest 2 kehtib piiratud turu jaoks antud müügiluba viis aastat.

2. Enne käesoleva artikli lõikes 1 osutatud viieaastase kehtivusaja lõppu vaadatakse artikli 23 kohaselt piiratud turu jaoks antud müügiluba müügiloa hoidja taotluse põhjal läbi. Taotlus hõlmab kasu ja riski ajakohastatud hinnangut.

3. Piiratud turu jaoks antud müügiloa hoidja esitab läbivaatamise taotluse müügiloa andnud pädevale asutusele või ametile vähemalt kuus kuud enne käesoleva artikli lõikes 1 osutatud viieaastase kehtivusaja lõppu. Läbivaatamise taotluses tõendatakse vaid seda, et jätkuvalt on täidetud artikli 23 lõikes 1 osutatud tingimused.

4. Kui läbivaatamise taotlus on esitatud, kehtib piiratud turu jaoks antud müügiluba seni, kuni pädev asutus või komisjon on võtnud vastu otsuse.

5. Müügiloa läbivaatamise ja kehtivuse pikendamise taotlusi hindab pädev asutus või amet.

Kui kasu ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, pikendab pädev asutus või komisjon taotlusele antud hinnangule tuginedes müügiloa kehtivust viie aasta võrra.

**▼B**

6. Pädev asutus või komisjon võib igal ajal anda piiramatu kehtivusajaga müügiloa veterinaarravimile, mis on saanud müügiloa piiratud turu jaoks, kui piiratud turu jaoks antud müügiloa hoidja esitab artikli 23 lõikes 1 osutatud puuduvad andmed ravimi ohutuse või efektiivsuse kohta.

*Artikkel 25***Erandlikel asjaoludel esitatud taotlused**

Erandina artikli 8 lõike 1 punktist b võib taotleja looma- või rahvatervisega seonduvatel erandlikel asjaoludel esitada taotluse, mis ei vasta nimetatud punkti kõigile nõuetele, kui veterinaarravimi kohesest turul kättesaadavusest tulenev kasu looma- või rahvatervisesele on suurem kui risk, mis tuleneb teatavate kvaliteeti, ohutust või efektiivsust puudutavate dokumentide esitamata jätmisest. Sellisel juhul nõutakse taotlejalt, et ta tõendaks, et teatavaid II lisa kohaselt nõutavaid dokumente ravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse kohta ei ole objektiivsetel ja kontrollitavatel põhjustel võimalik esitada.

*Artikkel 26***Erandlikel asjaoludel müügilubade andmise tingimused**

1. Artiklis 25 osutatud erandlikel asjaoludel võib müügiloa anda, kui müügiloa hoidjale kehtestatakse üks või mitu järgmistest nõuetest:

- a) nõue kehtestada asjakohased tingimused või piirangud, eelkõige seoses veterinaarravimi ohutusega;
- b) nõue teavitada pädevaid asutusi või ametit kõikidest veterinaarravimi kasutamisega seotud kõrvalnähtudest;
- c) nõue viia läbi müügiloa andmise järgseid uuringuid.

2. Kui veterinaarravimi müügiluba on antud vastavalt käesolevale artiklile, märgitakse ravimi omaduste kokkuvõttes selgelt, et kvaliteeti, ohutust või efektiivsust käsitlevate täielike andmete puudumise tõttu on kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse hindamine läbi viidud piiratud kujul.

*Artikkel 27***Erandlikel asjaoludel antud müügiloa kehtivus ja selle läbivaatamise kord**

1. Erandina artikli 5 lõikest 2 kehtib erandlikel asjaoludel antud müügiluba üks aasta.

2. Enne käesoleva artikli lõikes 1 osutatud üheaastase kehtivusaja lõppu vaadatakse artiklite 25 ja 26 kohaselt antud müügiluba müügiloa hoidja taotluse põhjal läbi. Taotlus hõlmab kasu ja riski ajakohastatud hinnangut.

**▼B**

3. Erandlikel asjaoludel antud müügiloa hoidja esitab läbivaatamise taotluse müügiloa andnud pädevale asutusele või ametile vähemalt kolm kuud enne lõikes 1 osutatud üheaastase kehtivusaja lõppu. Läbivaatamise taotluses tõendatakse, et looma- või rahvatervisega seotud erandlikud asjaolud püsivad.

4. Kui läbivaatamise taotlus on esitatud, kehtib müügiluba seni, kuni pädev asutus või komisjon on võtnud vastu otsuse.

5. Läbivaatamise taotlust hindab pädev asutus või amet.

Kui kasu ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, pikendab pädev asutus või komisjon taotluse hinnangule tuginedes müügiloa kehtivust ühe aasta võrra.

6. Pädev asutus või komisjon võib igal ajal anda piiramatut kehtivusajaga müügiloa veterinaarravimile, mis on saanud müügiloa artiklite 25 ja 26 kohaselt, kui müügiloa hoidja esitab artiklis 25 osutatud puuduvad andmed ravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse kohta.

## 7. jagu

**Taotluste läbivaatamine ja müügilubade andmise alus***Artikkel 28***Taotluste läbivaatamine**

1. Pädev asutus või amet, kellele on esitatud taotlus vastavalt artiklile 6:

a) veendub, et esitatud andmed vastavad artiklis 8 sätestatud nõuetele;

b) hindab veterinaarravimit esitatud kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust käsitlevate dokumentide põhjal;

c) teeb järelduse veterinaarravimi kasu ja riski suhte kohta.

2. Muu hulgas või ainsa komponendina geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate, käesoleva määruse artikli 8 lõikes 5 osutatud veterinaarravimite müügiloa taotluste läbivaatamise käigus peab amet direktiivi 2001/18/EÜ kohaseid vajalikke konsultatsioone liidu või liikmesriikide loodud asutustega.

*Artikkel 29***Laborite kaasamine taotluste läbivaatamise käigus**

1. Taotlust läbi vaatav pädev asutus või amet võib nõuda taotlejalt, et ta saadaks Euroopa Liidu referentlaborisse, ametlikku ravimikontrolli laborisse või sel otstarbel liikmesriigi määratud laborisse proovid, mis on vajalikud järgmiseks:

- a) testida veterinaarravimit, selle lähtematerjale ja vajaduse korral vahe-  
saadusi või muid koostismaterjale eesmärgiga tagada, et tootja raken-  
datavad ja taotluse dokumentides kirjeldatud kontrollimeetodid on  
piisavad;
  
- b) veenduda, et toiduloomadele ette nähtud veterinaarravimite puhul on  
taotleja kavandatud analüüsimeetod ravimijääkide kadumise katsete  
tegemiseks rahuldav ja sobib jääkide määramiseks eelkõige sellisel  
tasemel, mis ületab asjaomase farmakoloogilise toimeaine jääkide  
piirnormi, mille komisjon on kehtestanud vastavalt määrusele (EÜ)  
nr 470/2009, ning loomade ja loomset päritolu toodete ametliku  
kontrolli tegemiseks kooskõlas määrusega (EL) 2017/625.

2. Artiklites 44, 47, 49, 52 ja 53 sätestatud tähtaegu pikendatakse  
ajavahemiku võrra, mis kulub käesoleva artikli lõike 1 kohaselt nõuta-  
vate proovide saatmiseks.

*Artikkel 30***Teave kolmandate riikide tootjate kohta**

Pädev asutus või amet, kellele vastavalt artiklile 6 on esitatud taotlus,  
veendub artiklites 88, 89 ja 90 sätestatud menetlust kasutades, et  
kolmandatest riikidest pärit veterinaarravimite tootjad on võimelised  
tootma asjaomast veterinaarravimit või tegema kontrollkatseid kooskõlas  
meetoditega, mida kirjeldatakse artikli 8 lõike 1 kohaselt taotluse toetu-  
seks esitatud dokumentides. Pädev asutus või amet võib paluda asja-  
omasel asutusel esitada teabe, mis kinnitab, et veterinaarravimite tootjad  
on võimelised tegema käesolevas artiklis osutatud toiminguid.

*Artikkel 31***Taotlejalt nõutav lisateave**

Pädev asutus või amet, kellele on esitatud taotlus vastavalt artiklile 6,  
teavitab taotlejat, kui taotluse toetuseks esitatud dokumendid ei ole  
piisavad. Pädev asutus või amet nõuab, et taotleja esitaks määratud  
tähtaja jooksul lisateavet. Sellisel juhul pikendatakse artiklites 44, 47,  
49, 52 ja 53 sätestatud tähtaegu kuni lisateabe laekumiseni.

**▼B***Artikkel 32***Taotluste tagasivõtmine**

1. Taotleja võib pädevale asutusele või ametile esitatud müügiloo taotluse tagasi võtta igal ajal enne artiklites 44, 47, 49, 52 või 53 osutatud otsuse tegemist.
2. Kui taotleja võtab pädevale asutusele või ametile esitatud müügiloo taotluse tagasi enne artiklis 28 osutatud taotluse läbivaatamise lõppemist, teavitab taotleja tagasivõtmise põhjustest pädevat asutust või ametit, kellele taotlus vastavalt artiklile 6 esitati.
3. Pädev asutus või amet teeb üldsusele kättesaadavaks teabe selle kohta, et taotlus on tagasi võetud, koos juba koostatud aruande või arvamusega, kui see on kohaldatav, pärast konfidentsiaalse äriteabe kustutamist.

*Artikkel 33***Hindamise tulemused**

1. Pädev asutus või amet, kes vaatab taotluse artikli 28 kohaselt läbi, koostab vastavalt hinnanguaruande või arvamuse. Soodsate hindamistulemuste korral sisaldab hinnanguaruanne või arvamus järgmist teavet:
  - a) artiklis 35 sätestatud teavet sisaldav ravimi omaduste kokkuvõte;
  - b) üksikasjalik teave kohaldatavate tingimuste ja piirangute kohta, mis on seotud asjaomase veterinaarravimi tarnimise või ohutu ja efektiivse kasutamisega, sealhulgas veterinaarravimi liigitamisega vastavalt artiklile 34;
  - c) artiklites 10–14 osutatud märgistuse ja pakendi infolehe tekst.
2. Ebaseodsate hindamistulemuste korral sisaldab lõikes 1 osutatud hinnanguaruanne või arvamus järelduste põhjendusi.

*Artikkel 34***Veterinaarravimite liigitus**

1. Pädev asutus või komisjon liigitab artikli 5 lõikes 1 osutatud müügilube andes veterinaarretsepti alusel väljastatavateks ravimiteks järgmised veterinaarravimid:
  - a) veterinaarravimid, mis sisaldavad narkootilisi või psühhotroopseid aineid või aineid, mida sageli kasutatakse kõnealuste ainete ebaseaduslikul tootmisel, sealhulgas aineid, mida käsitletakse 1972. aasta protokolliga muudetud ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtses konventsioonis, ÜRO 1971. aasta psühhotroopsete ainete konventsioonis, ÜRO 1988. aasta narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ebaseadusliku ringluse vastases konventsioonis ning narkootikumide lähteaineid käsitlevates liidu õigusaktides;

**▼B**

- b) toiduloomade jaoks ette nähtud veterinaarravimid;
- c) mikroobivastased veterinaarravimid;
- d) veterinaarravimid, mida kasutatakse täpset eelnevat diagnoosi nõudvate haiguslike protsesside puhul või mis võivad avaldada hilisemat diagnoosimist või ravi takistavat või segavat mõju;
- e) veterinaarravimid, mida kasutatakse loomade surmamiseks;
- f) veterinaarravimid, mis sisaldavad toimeainet, mille lubamisest liidus on möödunud vähem kui viis aastat;
- g) immunoloogilised veterinaarravimid;
- h) ilma et see piiraks nõukogu direktiivi 96/22/EÜ<sup>(5)</sup> kohaldamist – hormonaalse või türostaatilise toimega ained või beetaagoniste sisaldavad veterinaarravimid.

2. Olenemata käesoleva artikli lõikest 1 võib pädev asutus või komisjon liigitada veterinaarravimi veterinaarretsepti alusel väljastatavaks ravimiks, kui see on vastavalt liikmeriigi õigusele liigitatud narkootiliseks aineks või kui artiklis 35 osutatud ravimi omaduste kokkuvõtte hõlmab eriabinõusid.

3. Erandina lõikest 1 võib pädev asutus või komisjon liigitada veterinaarravimi – välja arvatud lõike 1 punktides a, c, e ja h osutatud veterinaarravimid – veterinaarretseptita väljastatavaks ravimiks, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- a) veterinaarravimit manustatakse üksnes ravimvormis, mille puhul ei ole vaja eriteadmisi või -oskusi ravimi kasutamiseks;
- b) veterinaarravim ei kujuta endast ka väärmanustamise korral otset või kaudset riski ravitava(te)le looma(de)le või teistele loomadele, ravimit loomale manustavale isikule ega keskkonnale;
- c) veterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtte ei sisalda ühtki hoiatust ravimi õige kasutamisega kaasneva võivate tõsiste kõrvalnähtude kohta;
- d) veterinaarravimi ega muu sama toimeainet sisaldava ravimi puhul ei ole täheldatud sagedat kõrvalnähtudest teatamist;
- e) ravimi omaduste kokkuvõttes ei osutata vastunäidustustele seoses asjaomase veterinaarravimi kasutamisega koos muude retseptita väljastatavate tavapäraste veterinaarravimitega;

<sup>(5)</sup> Nõukogu 29. aprilli 1996. aasta direktiiv 96/22/EÜ, mis käsitleb teatavate hormonaalse või türostaatilise toimega ainete ja beetaagonistide kasutamise keelamist loomakasvatustes ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiivid 81/602/EMÜ, 88/146/EMÜ ja 88/299/EMÜ (EÜT L 125, 23.5.1996, lk 3).

**▼B**

- f) veterinaarravim ei kujuta ka ebaõige manustamise korral riski rahvatervisele seoses ravitavatelt loomadelt saadavates toiduainetes esinevate jääkidega;
- g) veterinaarravim ei kujuta ka ebaõige kasutamise korral riski rahva- või loomatervisele seoses teatavate ainete suhtes resistentsuse tekkega.

*Artikkel 35***Ravimi omaduste kokkuvõte**

1. Artikli 33 lõike 1 punktis a osutatud ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet alljärgnevas järjestuses:

- a) veterinaarravimi nimetus, millele järgneb toimeainekogus ja ravimvorm ning asjakohasel juhul eri liikmesriikides müügiloa saanud veterinaarravimi nimetuste loetelu;
- b) toimeaine või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning abiainetete ja muude koostisainete kvalitatiivne koostis ühes nende üldnimetuse või keemilise kirjeldusega ning nende ainete kvantitatiivne koostis, kui kõnealune teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohase manustamise jaoks;
- c) kliiniline teave:
  - i) sihtliigid;
  - ii) näidustused vastavalt sihtliikidele;
  - iii) vastunäidustused;
  - iv) erihoiatused;
  - v) kasutamisega seotud eribinõud, sealhulgas eelkõige erinõuded ohutuks kasutamiseks sihtliikidel, loomadele veterinaarravimit manustava isiku võetavad eribinõud ning erinõuded keskkonna kaitsmiseks;
  - vi) kõrvalnähtude sagedus ja tõsidus;
  - vii) kasutamine tiinuse, imetamise või haudeperioodi ajal;
  - viii) koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed;
  - ix) manustamistee ja annustamine;
  - x) üleannustamisnähud ning asjakohasel juhul esmaabi ja antidoodid üleannustamise korral;
  - xi) eri-kasutuspiirangud;

**▼B**

- xii) kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski;
  - xiii) keeluajad, kui need on kehtestatud, isegi kui need on null;
- d) farmakoloogiline teave:
- i) anatoomilis-terapeutiline keemiline veterinaarkood (ATCvet kood);
  - ii) farmakodünaamika;
  - iii) farmakokineetika.
- Immunoloogilise veterinaarravimi puhul punktide i, ii ja iii asemel immunoloogiline teave;
- e) farmatseutilised andmed:
- i) peamised kokkusobimatuse juhud;
  - ii) kõlblikkusaeg, vajaduse korral ravimi kasutusvormi viimise või esmapakendi esmakordse avamise järgne kõlblikkusaeg;
  - iii) säilitamise eritingimused;
  - iv) esmapakendi liik ja koostis;
  - v) nõue kasutada veterinaarravimite tagasivõtu süsteeme kasutamata veterinaarravimite või nende kasutamisel tekkivate jäätmematerjalide kõrvaldamiseks ning asjakohasel juhul lisaabinõud ohtlike jäätmete kõrvaldamiseks seoses kasutamata veterinaarravimite või nende kasutamisel tekkivate jäätmematerjalidega;
- f) müügiloa hoidja nimi;
- g) müügiloa number või numbrid;
- h) esmase müügiloa andmise kuupäev;
- i) ravimi omaduste kokkuvõtte viimase muutmise kuupäev;
- j) artiklis 23 või 25 osutatud veterinaarravimite puhul mäрге:
- i) „müügiluba on antud piiratud turu jaoks ja seepärast põhineb hindamine dokumente käsitlevatel kohandatud nõuetel“ või
  - ii) „müügiluba on antud erandlikel asjaoludel ja seepärast põhineb hindamine dokumente käsitlevatel kohandatud nõuetel“;
- k) teave artiklis 117 osutatud kogumissüsteemide kohta, mida kohaldatakse asjaomasele veterinaarravimile;
- l) artikli 34 kohane veterinaarravimi liigitus igas liikmesriigis, kus ravim on müügiloa saanud.

**▼B**

2. Geneeriliste veterinaarravimite puhul võib välja jätta originaalveterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtte need osad, milles osutatakse näidustustele või ravimvormidele, mis on geneerilise veterinaarravimi turulelaskmise ajal liikmesriigis patendiõigusega kaitstud.

*Artikkel 36***Müügiloa andmise otsused**

1. Artikli 5 lõikes 1 osutatud müügiloa andmise otsused tehakse artikli 33 lõike 1 kohaselt koostatud dokumentide põhjal ning neis sätestatakse kõik veterinaarravimi turulelaskmise tingimused ja ravimi omaduste kokkuvõte („müügiloa tingimused“).

2. Kui taotlus käsitleb mikroobivastast veterinaarravimit, võib pädev asutus või komisjon nõuda müügiloa hoidjalt müügiloa andmise järgsete uuringute tegemist eesmärgiga tagada, et kasu ja riski suhe jääb mikroobide resistentsuse võimalikku teket arvestades jätkuvalt positiivseks.

*Artikkel 37***Müügiloa andmisest keeldumise otsused**

1. Otsused artikli 5 lõikes 1 osutatud müügilubade andmisest keeldumise kohta tehakse artikli 33 lõike 1 kohaselt koostatud dokumentide põhjal ning need otsused peavad olema nõuetekohaselt põhjendatud ja sisaldama keeldumise põhjuseid.

2. Müügiloa andmisest keeldutakse, kui täidetud on vähemalt üks järgmistest tingimustest:

- a) taotlus ei vasta käesolevale peatükile;
- b) veterinaarravimi kasu ja riski suhe on negatiivne;
- c) taotleja ei ole esitanud piisavat teavet veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse kohta;
- d) tegemist on mikroobivastase veterinaarravimiga, mis on ette nähtud jõudluse suurendamiseks eesmärgiga soodustada ravitavate loomade kasvu või suurendada nende tootlikkust;
- e) taotletud keeluaeg ei ole toiduohutuse tagamiseks piisavalt pikk või on ebapiisavalt põhjendatud;
- f) mikroobide või parasiitide resistentsuse tekkel on risk rahvatervisele suurem kui veterinaarravimist saadav kasu loomatervisele;

**▼B**

- g) taotleja ei ole piisavalt tõendanud ravimi efektiivsust sihtliikidel;
- h) veterinaarravimi kvalitatiivne või kvantitatiivne koostis ei vasta taotluses esitatud andmetele;
- i) riske rahva- või loomatervisele või keskkonnale ei ole piisavalt arvesse võetud või
- j) veterinaarravimis sisalduv toimeaine vastab kriteeriumitele, mille kohaselt käsitletakse seda püsiva, bioakumuleeruva ja toksilise ainenähtude või väga püsiva ja väga bioakumuleeruva ainenähtude, ning veterinaarravim on ette nähtud kasutamiseks toiduloomadel, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et toimeaine on oluline loomatervist ohustava tõsise riski ärahoidmiseks või kontrolli all hoidmiseks.
3. Mikroobivastase veterinaarravimi müügiloo andmisest keeldutakse, kui mikroobivastane aine on ette nähtud üksnes teatavate nakkuste raviks inimestel, nagu on sätestatud lõikes 5.
4. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva määruse täiendamiseks, sätestades kriteeriumid mikroobivastaste ainete määramiseks üksnes teatavate nakkuste raviks inimestel, et säilitada kõnealuste mikroobivastaste ainete efektiivsus.
5. Komisjon määrab rakendusaktidega mikroobivastased ained või nende rühmad, mis on ette nähtud üksnes teatavate nakkuste raviks inimestel. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.
6. Komisjon võtab lõigetes 4 ja 5 osutatud õigusaktide vastuvõtmisel arvesse ameti, EFSA ja teiste asjaomaste liidu asutuste teaduslikke nõuandeid.

## 8. jagu

**Tehniliste dokumentide kaitse***Artikkel 38***Tehniliste dokumentide kaitse**

1. Ilma, et see piiraks direktiivis 2010/63/EL sätestatud nõuete ja kohustuste täitmist, ei tohi teised veterinaarravimi müügiloo taotluse või müügiloo tingimuste muudatuse taotluse esitajad viidata algselt müügiloo saamiseks või muudatuse tegemiseks esitatud tehnilistele dokumentidele kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta, välja arvatud juhul, kui:
- a) käesoleva määruse artiklites 39 ja 40 sätestatud tehniliste dokumentide kaitseperiood on lõppenud või lõpeb vähem kui kahe aasta pärast;
- b) taotlejale on antud kõnealuseid dokumente käsitlev kirjalik nõusolek teabekasutusnõusoleku kujul.
2. Lõikes 1 sätestatud tehniliste dokumentide kaitset („tehniliste dokumentide kaitse“) kohaldatakse ka liikmesriikides, kus veterinaarravimi müügiluba puudub või enam ei kehti.

**▼B**

3. Tehniliste dokumentide kaitse normide kohaldamisel käsitatakse müügiluba või selle tingimuste muudatust, mis erineb samale müügiloa hoidjale eelnevalt antud müügiloast üksnes sihtliikide, toimeainekoguse, ravimvormi, manustamistee või esitlusvormi osas, sama müügiloana kui eelnevalt samale müügiloa hoidjale antud müügiluba.

*Artikkel 39***Tehniliste dokumentide kaitseperioodid**

1. Tehniliste dokumentide kaitseperiood on:
  - a) veiste, lihalammaste, sigade, kanade, koerte ja kasside jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul 10 aastat;
  - b) veiste, lihalammaste, sigade, kanade, koerte ja kasside jaoks ette nähtud mikroobivastaste veterinaarravimite puhul, mis sisaldavad mikroobivastast toimeainet, mida ei ole taotluse esitamise kuupäevaks kasutatud ühegi liidus antud müügiloaga veterinaarravimi toimeainena, 14 aastat;
  - c) mesilaste jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul 18 aastat;
  - d) muude kui punktides a ja c osutatud loomaliikide jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul 14 aastat.
2. Tehniliste dokumentide kaitset kohaldatakse alates päevast, mil veterinaarravimi müügiluba anti vastavalt artikli 5 lõikele 1.

*Artikkel 40***Tehniliste dokumentide kaitseperioodide pikendamine ja lisakaitseperioodid**

1. Kui esmane müügiluba antakse rohkem kui ühe artikli 39 lõike 1 punktis a või b osutatud loomaliigi jaoks või kiidetakse heaks artikli 67 kohane muudatus, millega müügiluba laiendatakse artikli 39 lõike 1 punktis a või b osutatud loomaliigile, pikendatakse artiklis 39 sätestatud kaitseperioodi ühe aasta võrra iga uue sihtliigi kohta, kui müügiloa muudatuse korral on taotlus esitatud vähemalt kolm aastat enne artikli 39 lõike 1 punktis a või b sätestatud kaitseperioodi lõppemist.
2. Kui esmane müügiluba antakse rohkem kui ühe artikli 39 lõike 1 punktis d osutatud loomaliigi jaoks või kiidetakse heaks artikli 67 kohane muudatus, millega müügiluba laiendatakse artikli 34 lõike 1 punktis a osutamata loomaliikidele, pikendatakse artiklis 39 sätestatud kaitseperioodi nelja aasta võrra, kui müügiloa muudatuse korral on taotlus esitatud vähemalt kolm aastat enne artikli 39 lõike 1 punktis d sätestatud kaitseperioodi lõppemist.
3. Artiklis 39 sätestatud esmase müügiloa tehniliste dokumentide kaitseperiood koos kõikide seda pikendavate lisaperioodidega, mis tulevad sama müügiloa muudatustest või sellega seotud uutest müügilubadest, ei tohi olla pikem kui 18 aastat.

**▼B**

4. Kui veterinaarravimi müügiloa taotluse või müügiloa tingimuste muudatuse taotluse esitaja esitab taotluse menetlemise käigus määruse (EÜ) nr 470/2009 kohase taotluse jääkide piinormi kehtestamiseks ning lisab sellele ohutustestide ja jääkide tuvastamise testide ning prekliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemused, ei tohi teised taotlejad nende testide ja uuringute tulemustele ärilistel eesmärkidel viidata viie aasta jooksul pärast selle müügiloa andmist, mille saamiseks need testid ja uuringud on tehtud. Nimetatud tulemuste kasutamise keeldu ei kohaldata, kui teised taotlejad on saanud teabekasutusnõusoleku nende testide ja uuringute suhtes.

5. Kui vastavalt artiklile 67 heakskiidetud müügiloa tingimuste muudatus hõlmab ravimvormi, manustamistee või annustamise muutmist, mida amet või artiklis 66 osutatud pädevad asutused peavad tõendiks selle kohta, et

a) mikroobide või parasiitide resistentsus väheneb või

b) veterinaarravimi kasu ja riski suhe paraneb,

kohaldatakse asjaomaste prekliiniliste või kliiniliste uuringute tulemustele nelja-aastast kaitset.

Nimetatud tulemuste kasutamise keeldu ei kohaldata, kui teised taotlejad on saanud teabekasutusnõusoleku nende testide ja uuringute suhtes.

*Artikkel 41***Patentidega seonduvad õigused**

Vajalike testide ja uuringute tegemist müügiloa taotlemiseks vastavalt artiklile 18 ei loeta vastuolus olevaks ravimite patentidega seonduvate õiguste ega veterinaarravimite ja inimtervishoiu kasutatavate ravimite täiendava kaitse tunnustustega.

*III PEATÜKK***MÜÜGILOA ANDMISE MENETLUSED**

## 1. jagu

**Kõikjal liidus kehtivad müügiloa („tsentraliseeritud menetluses antud müügiloa“)**

*Artikkel 42***Müügiloa andmise tsentraliseeritud menetluse kohaldamisala**

1. Tsentraliseeritud menetluses antud müügiloa kehtivad kõikjal liidus.

**▼B**

2. Müügiloa andmise tsentraliseeritud menetlust kohaldatakse järgmiste veterinaarravimite suhtes:
- a) veterinaarravimid, mille väljatöötamisel on kasutatud ühte järgmistest biotehnoloogilistest meetoditest:
    - i) rekombinantse DNA tehnoloogia;
    - ii) prokarüootides ja eukarüootides, sealhulgas muudetud imetajarakkudes sisalduvate bioloogiliselt aktiivvalgugeenide eraldamine;
    - iii) hübriidoomide ja monoklonaalsete antikehadega seotud meetodid;
  - b) veterinaarravimid, mis on ette nähtud eelkõige jõudluse suurendamiseks eesmärgiga soodustada ravitavate loomade kasvu või suurendada nende tootlikkust;
  - c) veterinaarravimid, mis sisaldavad toimeainet, mida hõlmavat veterinaarravimi müügiluba ei ole taotluse esitamise kuupäevaks liidus veel antud;
  - d) bioloogilised veterinaarravimid, mis koosnevad koetehnoloogia abil saadud allogeensetest kudedest või rakkudest või sisaldavad neid;
  - e) uudsed veterinaarravimid.
3. Lõike 2 punkte d ja e ei kohaldata veterinaarravimitele, mis koosnevad üksnes verekomponentidest.
4. Muude kui lõikes 2 osutatud veterinaarravimite puhul võib tsentraliseeritud menetluses müügiloa anda juhul, kui liidus ei ole antud ühtki muud asjaomase veterinaarravimi müügiluba.

*Artikkel 43***Taotlus müügiloa andmiseks tsentraliseeritud menetluses**

1. Taotlus müügiloa andmiseks tsentraliseeritud menetluses esitatakse ametile. Taotluse esitamisel makstakse ametile taotluse läbivaatamise eest tasu.
2. Taotluses veterinaarravimi müügiloa andmiseks tsentraliseeritud menetluses märgitakse üksainus asjaomase veterinaarravimi nimetus, mida soovitakse kasutada kõikjal liidus.

*Artikkel 44***Müügiloa andmise tsentraliseeritud menetlus**

1. Artiklis 43 osutatud taotlust hindab amet. Amet koostab hindamise tulemusena artiklis 33 osutatud teavet sisaldava arvamuse.
2. Amet esitab lõikes 1 osutatud arvamuse 210 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse saamist. Spetsiifilisi eriteadmisi nõudvatel erandjuhtudel võib seda tähtaega pikendada kuni 90 päeva võrra.

**▼B**

3. Kui müügiloa taotlus esitatakse veterinaarravimi kohta, mis pakub suurt huvi eelkõige loomatervise ja ravialaste uuenduste seisukohast, võib taotleja nõuda kiirendatud hindamismenetluse kohaldamist. See nõue peab olema nõuetekohaselt põhjendatud. Kui amet nõude rahuldab, vähendatakse 210 päeva pikkust tähtaega 150 päevani.
4. Amet edastab arvamuse taotlejale. Taotleja võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist esitada ametile kirjaliku teate, milles taotletakse arvamuse läbivaatamist. Sellisel juhul kohaldatakse artiklit 45.
5. Kui taotleja ei ole lõikes 4 osutatud kirjalikku teadet esitanud, edastab amet oma arvamuse põhjendamatu viivitusega komisjonile.
6. Komisjon võib küsida ametilt selgitusi arvamuse sisu kohta, millele amet vastab 90 päeva jooksul.
7. Taotleja esitab ametile artikli 7 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi infolehe ja märgistuse tõlke ameti määratud tähtaja jooksul, kuid hiljemalt kuupäeval, mil otsuse eelnõu edastatakse vastavalt käesoleva artikli lõikele 8 pädevatele asutustele.
8. Komisjon koostab 15 päeva jooksul pärast ameti arvamuse saamist müügiloa taotlust käsitleva otsuse eelnõu. Kui otsuse eelnõus nähakse ette müügiloa andmine, lisatakse eelnõule lõike 1 kohaselt koostatud ameti arvamus. Kui otsuse eelnõu ei ole ameti arvamusga kooskõlas, lisab komisjon eelnõule üksikasjaliku selgituse erimeelsuste põhjuste kohta. Komisjon edastab eelnõu liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.
9. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu otsuse tsentraliseeritud menetluses müügiloa andmise või sellest keeldumise kohta kooskõlas käesoleva jaoga ja ameti koostatud arvamuse põhjal. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.
10. Amet teeb oma arvamuse pärast konfidentsiaalse äriteabe kustutamist üldsusele kättesaadavaks.

*Artikkel 45***Ameti arvamuse läbivaatamine**

1. Kui taotleja taotleb vastavalt artikli 44 lõikele 4 ameti arvamuse läbivaatamist, edastab ta 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ametile oma taotluse üksikasjaliku põhjenduse.
2. Amet vaatab 90 päeva jooksul pärast taotluse üksikasjaliku põhjenduse saamist oma arvamuse läbi. Järeldused ja järelduste põhjendused lisatakse arvamusele ja moodustavad arvamuse lahutamatu osa.
3. Amet edastab oma arvamuse 15 päeva jooksul pärast selle läbivaatamist komisjonile ja taotlejale.

**▼B**

4. Pärast käesoleva artikli lõikes 3 osutatud menetluse lõpetamist kohaldatakse artikli 44 lõikeid 6–10.

## 2. jagu

**Ühes liikmesriigis kehtivad müügiloa („riiklikud müügiloa“)***Artikkel 46***Riikliku müügiloa kohaldamisala**

1. Riikliku müügiloa taotlus esitatakse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus luba taotletakse. Pädev asutus annab riikliku müügiloa vastavalt käesolevale jaole ja kohaldatavatele siseriiklikele sätetele. Riiklik müügiluba kehtib üksnes selles liikmesriigis, mille pädev asutus selle andis.

2. Riiklikku müügiluba ei anta veterinaaravimile, mis kuuluvad artikli 42 lõike 2 kohaldamisalasse või millele on antud riiklik müügiluba või mille riikliku müügiloa taotlus on taotluse esitamise ajal menetlemisel teises liikmesriigis.

*Artikkel 47***Riikliku müügiloa andmise menetlus**

1. Veterinaaravimi riikliku müügiloa andmise või sellest keeldumise menetlus viiakse lõpule maksimaalselt 210 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse esitamist.

2. Pädev asutus koostab artiklis 33 osutatud teavet sisaldava hinnanguaruande.

3. Pädev asutus teeb hinnanguaruande pärast konfidentsiaalse äriteabe kustutamist üldsusele kättesaadavaks.

## 3. jagu

**Mitmes liikmesriigis kehtivad müügiloa („detsentraliseeritud menetluses antud müügiloa“)***Artikkel 48***Detsentraliseeritud menetluses antud müügiloa kohaldamisala**

1. Detsentraliseeritud menetluses annavad müügiloa nende liikmesriikide pädevad asutused, kus taotleja kooskõlas käesoleva jaoga müügiluba taotleb („kaasatud liikmesriigid“). Detsentraliseeritud menetluses antud müügiluba kehtib kõnealustes liikmesriikides.

**▼B**

2. Detsentraliseeritud menetluses ei anta müügiluba veterinaaravimile, millele on antud riiklik müügiluba või mille müügiloo taotlus on detsentraliseeritud menetluses antava müügiloo taotluse esitamise ajal menetlemisel või mis kuulub artikli 42 lõike 2 kohaldamisalasse.

*Artikkel 49***Müügiloo andmise detsentraliseeritud menetlus**

1. Taotlus müügiloo andmiseks detsentraliseeritud menetluses esitatakse taotleja valitud liikmesriigi („referentliikmesriik“) pädevale asutusele, kes koostab hinnanguaruande ja tegutseb kooskõlas käesoleva jaoga, ning teiste kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele.

2. Kaasatud liikmesriigid loetletakse taotluses.

3. Kui taotleja teatab, et ühte või mitut kaasatud liikmesriiki enam kaasatud liikmesriigiks ei loeta, esitavad nende liikmesriikide pädevad asutused referentliikmesriigi pädevale asutusele ja teiste kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele kogu teabe, mida nad seoses taotluse tagasivõtmisega asjakohaseks peavad.

4. Referentliikmesriigi pädev asutus koostab 120 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse saamist hinnanguaruande, mis sisaldab artiklis 33 osutatud teavet, ning edastab selle kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.

5. Kaasatud liikmesriikide pädevad asutused vaatavad lõikes 4 osutatud hinnanguaruande 90 päeva jooksul pärast selle saamist läbi ning teatavad referentliikmesriigi pädevale asutusele, kas neil on aruandele vastuväiteid põhjusel, et veterinaaravim võib kujutada endast võimalikku tõsist inimeste või loomade tervisele või keskkonnale. Referentliikmesriigi pädev asutus edastab kõnealusest läbivaatamisest tuleneva hinnanguaruande kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.

6. Referentliikmesriigi pädeva asutuse või mis tahes kaasatud liikmesriigi pädeva asutuse taotluse korral kutsutakse kokku koordineerimisrühm, kes vaatab hinnanguaruande läbi lõikes 5 osutatud tähtaja jooksul.

7. Kui hinnanguaruanne on soodne ja ükski pädev asutus ei ole referentliikmesriigi pädevat asutust teavitanud lõikes 5 osutatud vastuväidetest aruandele, registreerib referentliikmesriigi pädev asutus kokkuleppe saavutamise, lõpetab menetluse ning teavitab sellest põhjendamatu viivitusega taotlejat ja kõigi liikmesriikide pädevaid asutusi. Kaasatud liikmesriikide pädevad asutused annavad hinnanguaruandega kooskõlas oleva müügiloo 30 päeva jooksul pärast seda, kui nad on referentliikmesriigi pädevalt asutuselt saanud teabe kokkuleppe kohta ning taotlejalt ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe täielikud tõlked.

**▼B**

8. Kui hinnanguaruanne on ebasoodne ja ükski kaasatud liikmesriigi pädev asutus ei ole referentliikmesriigi pädevat asutust teavitanud lõikes 5 osutatud vastuväidetest aruandele, registreerib referentliikmesriigi pädev asutus müügiloa andmisest keeldumise, lõpetab menetluse ning teavitab sellest põhjendamatu viivitusega taotlejat ja kõigi liikmesriikide pädevaid asutusi.

9. Kui kaasatud liikmesriigi pädev asutus teavitab referentliikmesriigi pädevat asutust käesoleva artikli lõike 5 kohaselt oma vastuväidetest hinnanguaruandele, kohaldatakse artiklis 54 osutatud menetlust.

10. Kui kaasatud liikmesriigi pädev asutus tugineb müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse ükskõik millises etapis veterinaarravimi keelustamiseks artikli 110 lõikes 1 osutatud põhjustele, ei käsitata kõnealust liikmesriiki enam kaasatud liikmesriigina.

11. Referentliikmesriigi pädev asutus teeb hinnanguaruande pärast konfidentsiaalse äriteabe kustutamist üldsusele kättesaadavaks.

*Artikkel 50***Taotleja taotlus hinnanguaruande läbivaatamiseks**

1. Taotleja võib 15 päeva jooksul pärast artikli 49 lõikes 5 osutatud hinnanguaruande saamist esitada referentliikmesriigi pädevale asutusele kirjaliku teate, milles taotletakse hinnanguaruande läbivaatamist. Sellisel juhul edastab taotleja 60 päeva jooksul pärast hinnanguaruande saamist referentliikmesriigi pädevale asutusele oma taotluse üksikasjaliku põhjenduse. Referentliikmesriigi pädev asutus edastab taotluse ja üksikasjaliku põhjenduse viivitamata koordineerimisrühmale.

2. Koordineerimisrühm vaatab 60 päeva jooksul pärast hinnanguaruande läbivaatamise taotluse üksikasjaliku põhjenduse saamist hinnanguaruande läbi. Koordineerimisrühma järeldused ja järelduste põhjendused lisatakse arvamusele ja moodustavad arvamuse lahutamatu osa.

3. 15 päeva jooksul pärast hinnanguaruande läbivaatamist edastab referentliikmesriigi pädev asutus hinnanguaruande taotlejale.

4. Pärast käesoleva artikli lõikes 3 sätestatud menetluse lõpetamist kohaldatakse artikli 49 lõikeid 7, 8, 10 ja 11.

## 4. jagu

**Riiklike müügilubade vastastikune tunnustamine***Artikkel 51***Riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise kohaldamisala**

Teised liikmesriigid tunnustavad veterinaarravimi artikli 47 kohaselt antud riiklikku müügiluba vastavalt artiklis 52 sätestatud menetlusele.



## Artikkel 52

### Riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise menetlus

1. Riikliku müügiloo vastastikuse tunnustamise taotlus esitatakse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus anti riiklik müügiluba („referentliikmesriik“), ning nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus taotleja soovib müügiluba saada („kaasatud liikmesriigid“).
2. Kaasatud liikmesriigid loetletakse vastastikuse tunnustamise taotluses.
3. Riikliku müügiloo vastastikuse tunnustamise taotlus esitatakse mitte varem kui kuus kuud pärast riikliku müügiloo andmise otsuse tegemist.
4. Kui taotleja teatab, et ühte või mitut kaasatud liikmesriiki enam kaasatud liikmesriigiks ei loeta, esitavad nende liikmesriikide pädevad asutused referentliikmesriigi pädevale asutusele ja teiste asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele kogu teabe, mida nad seoses taotluse tagasivõtmisega asjakohaseks peavad.
5. Referentliikmesriigi pädev asutus koostab 90 päeva jooksul pärast nõuetekohase vastastikuse tunnustamise taotluse saamist ajakohastatud hinnanguaruande, mis sisaldab veterinaarravimi kohta artiklis 33 osutatud teavet, ning edastab selle kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.
6. Kaasatud liikmesriikide pädevad asutused vaatavad lõikes 5 osutatud ajakohastatud hinnanguaruande 90 päeva jooksul pärast selle saamist läbi ning teatavad referentliikmesriigi pädevale asutusele, kas neil on aruandele vastuväiteid põhjusel, et veterinaarravim võib kujutada endast võimalikku tõsist riski inimeste või loomade tervisele või keskkonnale. Referentliikmesriigi pädev asutus edastab läbivaatamisest tuleneva hinnanguaruande kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.
7. Referentliikmesriigi pädeva asutuse või mis tahes kaasatud liikmesriigi pädeva asutuse taotluse korral kutsutakse kokku koordineerimisrühm, kes vaatab ajakohastatud hinnanguaruande läbi lõikes 6 osutatud tähtaja jooksul.
8. Kui ühegi kaasatud liikmesriigi pädev asutus ei ole referentliikmesriigi pädevat asutust teavitanud lõikes 6 osutatud vastuväidetest ajakohastatud hinnanguaruandele, registreerib referentliikmesriigi pädev asutus kokkuleppe saavutamise, lõpetab menetluse ning teavitab sellest põhjendamatu viivitusega taotlejat ja kõigi liikmesriikide pädevaid asutusi. Kaasatud liikmesriikide pädevad asutused annavad ajakohastatud hinnanguaruandega kooskõlas oleva müügiloo 30 päeva jooksul pärast seda, kui nad on referentliikmesriigi pädevalt asutuselt saanud teabe kokkuleppe kohta ning taotlejalt ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe täielikud tõlked.

**▼B**

9. Kui kaasatud liikmesriigi pädev asutus teavitab referentliikmesriigi pädevat asutust käesoleva artikli lõike 6 kohaselt vastuväidetest ajakohastatud hinnanguaruande, kohaldatakse artiklis 54 osutatud menetlust.

10. Kui kaasatud liikmesriigi pädev asutus tugineb vastastikuse tunnustamise menetluse ükskõik millises etapis veterinaarravimi keelustamiseks artikli 110 lõikes 1 osutatud põhjustele, ei käsitata kõnealust liikmesriiki enam kaasatud liikmesriigina.

11. Referentliikmesriigi pädev asutus teeb hinnanguaruande pärast konfidentsiaalse äriteabe kustutamist üldsusele kättesaadavaks.

## 5. jagu

**Müügilubade hilisem tunnustamine vastastikuse tunnustamise ja müügiloa andmise detsentraliseeritud menetlustes**

*Artikkel 53*

**Müügilubade hilisem tunnustamine lisanduvates kaasatud liikmesriikides**

1. Müügiloa hoidja võib pärast artiklis 49 sätestatud müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse või artiklis 52 sätestatud vastastikuse tunnustamise menetluse lõppemist esitada käesolevas artiklis sätestatud korras veterinaarravimi müügiloa taotluse artiklis 49 või artiklis 52 osutatud lisanduvate kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja referentliikmesriigi pädevale asutusele. Taotlus sisaldab lisaks artiklis 8 osutatud andmetele järgmist:

- a) loetelu kõikidest asjaomast veterinaarravimit käsitlevatest müügiloa andmise, peatamise või kehtetuks tunnistamise otsustest;
- b) teave muudatuste kohta, mis on tehtud pärast müügiloa andmist artikli 49 lõikes 7 sätestatud detsentraliseeritud menetluse kohaselt või artikli 52 lõikes 8 sätestatud vastastikuse tunnustamise menetluse kohaselt;
- c) ravimiohutuse järelevalve andmeid sisaldav koondaruanne.

2. Artiklis 49 või artiklis 52 osutatud referentliikmesriigi pädev asutus edastab 60 päeva jooksul lisanduvate kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele müügiloa andmise otsuse ja kõik selles tehtud muudatused ning koostab ja edastab nimetatud tähtaja jooksul müügiloa ja selles tehtud muudatuste ajakohastatud hinnanguaruande ning teavitab sellest taotlejat.

3. Iga lisanduva kaasatud liikmesriigi pädev asutus annab lõikes 2 osutatud ajakohastatud hindamisaruandega kooskõlas oleva müügiloa 60 päeva jooksul pärast seda, kui ta on saanud lõikes 1 osutatud andmed ja teabe ning ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe täielikud tõlked.

**▼B**

4. Erandina käesoleva artikli lõikest 3, kui lisanduva kaasatud liikmesriigi pädeval asutusel on põhjust keelduda müügi loa andmisest, kuna veterinaaravim võib kujutada endast võimalikku tõsist riski inimeste või loomade tervisele või keskkonnale, esitab kõnealune pädev asutus hiljemalt 60 päeva jooksul pärast seda, kui ta on saanud lõikes 1 osutatud andmed ja teabe ning käesoleva artikli lõikes 2 osutatud ajakohastatud hinnanguaruande, oma vastuväited ja üksikasjaliku põhjenduse artiklis 49 või artiklis 52 osutatud referentliikmesriigi pädevale asutusele ning nimetatud artiklites osutatud kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale.

5. Kui lisanduva kaasatud liikmesriigi pädev asutus on esitanud lõike 4 kohaselt vastuväiteid, astub referentliikmesriigi pädev asutus kohaseid samme, et saavutada vastuväidete osas kokkulepe. Referentliikmesriigi ja lisanduva kaasatud liikmesriigi pädevad asutused teevad kõik endast oleneva, et saavutada võetavate meetmete suhtes kokkulepe.

6. Referentliikmesriigi pädev asutus annab taotlejale võimaluse esitada suuliselt või kirjalikult lisanduva kaasatud liikmesriigi pädeva asutuse esitatud vastuväidete kohta oma seisukoht.

7. Kui referentliikmesriigi pädeva asutuse astunud sammude tulemusel saavutatakse referentliikmesriigi ja juba müügi loa andnud liikmesriikide pädevate asutuste ning lisanduvate kaasatud liikmesriikide pädevate asutuste vahel kokkulepe, annavad lisanduvate kaasatud liikmesriikide pädevad asutused lõike 3 kohaselt müügi loa.

8. Kui referentliikmesriigi pädev asutus ei ole hiljemalt 60 päeva jooksul pärast käesoleva artikli lõikes 4 osutatud vastuväidete esitamist suutnud saavutada kokkulepet kaasatud liikmesriikide ja lisanduvate kaasatud liikmesriikide pädevate asutustega, edastab ta taotluse koos käesoleva artikli lõikes 2 osutatud ajakohastatud hinnanguaruandega ja lisandunud kaasatud liikmesriigi pädeva asutuse vastuväidetega vastavalt artiklis 54 sätestatud läbivaatamismenetlusele koordineerimisrühmale.

**6 . j a g u****L ä b i v a a t a m i s m e n e t l u s***Artikkel 54***L ä b i v a a t a m i s m e n e t l u s**

1. Kui kaasatud liikmesriigi pädev asutus esitab vastavalt artikli 49 lõikele 5, artikli 52 lõikele 6, artikli 53 lõikele 8 või artikli 66 lõikele 8 nimetatud artiklites osutatud vastuväited hinnanguaruandele või ajakohastatud hinnanguaruandele, esitab kõnealune pädev asutus

**▼B**

referentliikmesriigi pädevale asutusele, kaasatud liikmesriikide pädevatele asutustele ja taotlejale või müügiloa hoidjale viivitamata vastuväidete üksikasjaliku põhjenduse. Referentliikmesriigi pädev asutus edastab erimeelsused viivitamata koordineerimisrühmale.

2. Referentliikmesriigi pädev asutus astub 90 päeva jooksul pärast vastuväite saamist kohaseid samme, et saavutada vastuväite osas kokkulepe.

3. Referentliikmesriigi pädev asutus annab taotlejale või müügiloa hoidjale võimaluse esitada suuliselt või kirjalikult vastuväite kohta oma seisukoht.

4. Kui artikli 49 lõikes 1, artikli 52 lõikes 1, artikli 53 lõikes 1 või artikli 66 lõikes 1 osutatud pädevad asutused saavutavad kokkuleppe, lõpetab referentliikmesriigi pädev asutus menetluse ning teavitab taotlejat või müügiloa hoidjat. Kaasatud liikmesriikide pädevad asutused annavad müügiloa või muudavad seda.

5. Kui artikli 49 lõikes 1, artikli 52 lõikes 1, artikli 53 lõikes 1 või artikli 66 lõikes 1 osutatud pädevad asutused saavutavad konsensusliku kokkuleppe müügiloa andmisest keeldumise või muudatuse tagasilükkamise kohta, lõpetab referentliikmesriigi pädev asutus menetluse ning teavitab sellest taotlejat või müügiloa hoidjat, esitades keeldumise või tagasilükkamise põhjused. Seejärel keelduvad müügiloa andmisest või või lükkavad muudatuse tagasi kaasatud liikmesriikide pädevad asutused.

6. Kui artikli 49 lõikes 1, artikli 52 lõikes 1, artikli 53 lõikes 1 või artikli 66 lõikes 1 osutatud pädevad asutused ei saavuta konsensuslikku kokkulepet, esitab koordineerimisrühm komisjonile vastavalt kas artikli 49 lõikes 5, artikli 52 lõikes 6, artikli 53 lõikes 2 või artikli 66 lõikes 3 osutatud hinnanguaruande koos teabega erimeelsuste kohta hiljemalt 90 päeva jooksul pärast käesoleva artikli lõikes 1 osutatud vastuväidete esitamise kuupäeva.

7. 30 päeva jooksul pärast lõikes 6 osutatud aruande ja teabe kättesaamist koostab komisjon taotluse kohta tehtava otsuse eelnõu. Komisjon edastab otsuse eelnõu pädevatele asutustele ja müügiloa taotlejale või hoidjale.

8. Komisjon võib küsida pädevatelt asutustelt või ametilt selgitusi. Lõikes 7 sätestatud tähtaeg peatub kuni selgituste laekumiseni.

**▼B**

9. Seoses tööjaotusmenetlusega müügilubade muudatuste suhtes, mis vajavad hindamist vastavalt artiklile 66, tuleb käesolevas artiklis sisalduvaid viiteid referentliikmesriigi pädevale asutusele käsitada viidetena artikli 65 lõike 3 kohaselt kokkulepitud pädevale asutusele ning viiteid kaasatud liikmesriikidele viidetena asjaomastele liikmesriikidele.

10. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu otsuse müügiloa andmise, muutmise või müügiloa andmisest keeldumise või müügiloa kehtetuks tunnistamise või muudatuse tagasilükkamise kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*IV PEATÜKK***MÜÜGILOA ANDMISE JÄRGSED MEETMED**

## 1. jagu

**Liidu ravimite andmebaas***Artikkel 55***Liidu veterinaarravimite andmebaas**

1. Amet loob liidu veterinaarravimite andmebaasi („ravimite andmebaas“) ja haldab seda koostöös liikmesriikidega.

2. Ravimite andmebaas sisaldab vähemalt järgmist teavet:

a) veterinaarravimite kohta, mille müügiloa on liidus andnud komisjon või pädevad asutused:

- i) veterinaarravimi nimetus;
- ii) veterinaarravimi toimeaine või toimeained ja toimeainekogus;
- iii) ravimi omaduste kokkuvõte;
- iv) pakendi infoleht;
- v) hinnanguaruanne;
- vi) loetelu kohtadest, kus veterinaarravimit toodetakse, ning
- vii) veterinaarravimi liikmesriigis turulelaskmise kuupäev;

b) homöopaatiliste veterinaarravimite kohta, mille on liidus registreerinud pädevad asutused vastavalt V peatüki sätetele:

- i) registreeritud homöopaatilise veterinaarravimi nimetus;
- ii) pakendi infoleht ja
- iii) loetelu kohtadest, kus registreeritud homöopaatilist veterinaarravimit toodetakse;

c) veterinaarravimid, mida on liikmesriigis lubatud kasutada vastavalt artikli 5 lõikele 6;

**▼B**

d) iga veterinaarravimi kohta aastane müügiimaht ja teave kättesaadavuse kohta.

3. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu vajalikud meetmed ja praktilise korra, millega määratakse kindlaks:

a) ravimite andmebaasi tehniline kirjeldus, kaasa arvatud elektrooniline andmevahetusmehhanism andmete vahetamiseks liikmesriikide süsteemidega ja teabe elektroonilise esitamise vorm;

b) ravimite andmebaasi toimimise praktiline kord, eelkõige eesmärgiga tagada konfidentsiaalse äriteabe kaitse ja teabevahetuse turvalisus;

c) üksikasjalik kirjeldus selle kohta, millist teavet tuleb ravimite andmebaasi sisestada, ajakohastada ja vahetada, ning kes seda teeb;

d) erandolukorras tegutsemise kord juhuks, kui mõni ravimite andmebaasi osa ei ole töökorras;

e) asjakohasel juhul andmed, mida sisestada ravimite andmebaasi lisaks käesoleva artikli lõikes 2 osutatud teabele.

Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 56***Ravimite andmebaasile juurdepääs**

1. Pädevatel asutustel, ametil ja komisjonil on täielik juurdepääs ravimite andmebaasis olevale teabele.

2. Müügiloa hoidjatel on täielik juurdepääs ravimite andmebaasis olevale teabele, mis on seotud neile antud müügilubadega.

3. Üldisusel on juurdepääs ravimite andmebaasis olevale teabele – ilma võimaluseta seal sisalduvat teavet muuta –, mis on seotud veterinaarravimite loetelu, ravimite omaduste kokkuvõtete, pakendi infolehtede ja pärast seda, kui pädev asutus on kustutanud konfidentsiaalse äriteabe, hinnanguaruannetega.

## 2. jagu

**Andmete kogumine liikmesriikide poolt ja müügiloa hoidjate kohustused***Artikkel 57***Andmete kogumine loomadel kasutatavate mikroobivastaste ravimite kohta**

1. Liikmesriigid koguvad asjakohaseid võrreldavaid andmeid loomadel kasutatavate mikroobivastaste ravimite müügi mahuga ja kasutamise kohta, et eelkõige saaks käesoleva artikli kohaselt ja vastavalt

**▼B**

lõikes 5 sätestatud tähtaegadele otseselt või kaudselt hinnata nende ravimite kasutamist toiduloomadel põllumajandusettevõtte tasandil.

2. Vastavalt lõikele 5 ja selles osutatud tähtaegadele saadavad liikmesriigid kogutud andmed loomadel kasutatavate mikroobivastaste ravimite müüginimede ja kasutamise kohta loomaliikide ja mikroobivastaste ravimite liikide lõikes ametile. Amet analüüsib neid andmeid koostöös liikmesriikide ja teiste liidu asutustega ning avaldab sellekohase aastaaruande. Amet võtab neid andmeid arvesse asjaomaste suuniste ja soovitude vastuvõtmisel.

3. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusaktid käesoleva artikli täiendamiseks, sätestades nõuded seoses:

- a) loomadel kasutatavate mikroobivastaste ravimite liikidega, mille kohta andmeid kogutakse;
- b) kvaliteedi tagamise meetmetega, mida liikmesriigid ja amet peavad rakendama, et tagada andmete kvaliteet ja võrreldavus, ning
- c) loomadel kasutatavate mikroobivastaste ravimite kohta andmete kogumise meetodika ja nende andmete ametile edastamise viisiga.

4. Komisjon kehtestab rakendusaktidega käesoleva artikli kohaselt kogutavate andmete vormingu. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

5. Liikmesriikidel on käesolevas artiklis sätestatud kohustuste suhtes lubatud rakendada järkjärgulist lähenemisviisi järgnevalt:

- a) kahe aasta jooksul alates 28. jaanuarist 2022 kogutakse andmeid vähemalt komisjoni rakendusotsuses 2013/652/EL<sup>(6)</sup> märgitud liikide ja kategooriate kohta, võttes aluseks nimetatud rakendusotsuse versiooni 11. detsembrist 2018;
- b) viie aasta jooksul alates 28. jaanuarist 2022 kogutakse andmeid kõigi toiduloomaliikide kohta;
- c) kaheksa aasta jooksul alates 28. jaanuarist 2022 kogutakse andmeid muude kasvatatavate või peetavate loomade kohta.

6. Lõike 5 punkt c ei hõlma kohustust koguda andmeid lemmikloomi pidavatelt füüsilistelt isikutelt.

#### *Artikkel 58*

#### **Müügiloa hoidjate kohustused**

1. Müügiloa hoidja vastutab oma veterinaarravimite turustamise eest. Esindaja nimetamine ei vabasta müügiloa hoidjat õiguslikust vastutusest.

<sup>(6)</sup> Komisjoni 12. novembri 2013. aasta rakendusotsus 2013/652/EL zoonootiliste ja kommensaalsete bakterite antimikroobse resistentsuse seire ja aruandluse kohta (ELT L 303, 14.11.2013, lk 26).

**▼B**

2. Müügiloa hoidja tagab oma vastutuse piires oma veterinaarravimite asjakohase ja katkematu tarnimise.
3. Pärast müügiloa saamist võtab müügiloa hoidja müügiloa taotluses kirjeldatud tootmis- ja kontrollimeetodite puhul arvesse teaduse ja tehnika arengut ning viib sisse muudatused, mis on vajalikud veterinaarravimi tootmiseks ja kontrollimiseks üldtunnustatud teaduslike meetodite alusel. Sellised muudatused tehakse vastavalt käesoleva peatüki 3. jaos sätestatud menetlustele.
4. Müügiloa hoidja tagab, et ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi infoleht ja märgistus oleksid vastavuses nüüdisaegsete teaduslike teadmistega.
5. Müügiloa hoidja ei lase geneerilisi veterinaarravimeid ja hübriidseid veterinaarravimeid liidu turule enne, kui artiklites 39 ja 40 sätestatud originaalveterinaarravimi tehniliste dokumentide kaitseperiood on lõppenud.
6. Müügiloa hoidja kannab ravimite andmebaasi kuupäevad, mil tema müügiloaga veterinaarravimid turule lastakse, teabe iga veterinaarravimi kättesaadavuse kohta igas asjaomases liikmesriigis ja asjakohasel juhul asjaomaste müügilubade peatamise või müügilubade kehtetuks tunnistamise kuupäevad.
7. Pädevate asutuste nõudel annab müügiloa hoidja neile piisavas koguses näidiseid, et võimaldada kontrollida tema veterinaarravimeid, mis on liidu turule lastud.
8. Müügiloa hoidjad jagavad pädeva asutuse nõudel tehnilist oskusteavet, et hõlbustada veterinaarravimite jääkide tuvastamiseks kasutatavate analüüsimeetodite rakendamist määruse (EL) 2017/625 kohaselt määratud Euroopa Liidu referentlaboris.
9. Pädeva asutuse või ameti nõudel esitab müügiloa hoidja nõudes kindlaksmääratud tähtaja jooksul andmed selle kohta, et kasu ja riski suhe on jätkuvalt positiivne.
10. Müügiloa hoidja teavitab müügiloa andnud pädevat asutust või komisjoni viivitamata kõikidest pädeva asutuse või kolmanda riigi asutuse kehtestatud keeldudest ja piirangutest ning muust uuest teabest, mis võib mõjutada asjaomase veterinaarravimi kasu ja riski hindamist, sealhulgas vastavalt artiklile 81 korraldatud ohusignaalide haldamise protsessi tulemusest.
11. Müügiloa hoidja esitab pädevale asutusele, komisjonile või ametile kindlaksmääratud tähtaja jooksul kõik tema valduses olevad andmed asjaomase veterinaarravimi müüginimiku kohta.
12. Müügiloa hoidja kannab ravimite andmebaasi iga oma veterinaarravimi aastase müüginimiku.

**▼B**

13. Müügiloa hoidja teavitab müügiloa andnud pädevat asutust või komisjoni viivitamata kõigist kavandatavatest meetmetest veterinaarravimi turustamise lõpetamiseks enne nende meetmete võtmist koos meetmete võtmise põhjustega.

*Artikkel 59***Väikesed ja keskmise suurusega ettevõtjad**

Liikmesriigid võtavad kooskõlas siseriikliku õigusega asjakohaseid meetmeid, et nõustada väikesi ja keskmise suurusega ettevõtjaid seoses käesoleva määruse nõuete täitmisega.

## 3. jagu

**Müügiloa tingimuste muutmine***Artikkel 60***Muudatused**

1. Komisjon kehtestab rakendusaktidega selliste muudatuste loetelu, mis ei vaja hindamist. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

2. Komisjon võtab lõikes 1 osutatud rakendusaktide vastuvõtmisel arvesse järgmisi kriteeriume:

- a) kas muudatust on vaja teaduslikult hinnata, et määrata kindlaks võimalikud riskid rahva- või loomatervisele või keskkonnale;
- b) kas muudatus mõjutab veterinaarravimi kvaliteeti, ohutust või efektiivsust;
- c) kas muudatusega kaasnevad üksnes väheolulised muutused ravimi omaduste kokkuvõttes;
- d) kas muudatused on halduslikku laadi.

*Artikkel 61***Muudatused, mis ei vaja hindamist**

1. Kui muudatus on kantud artikli 60 lõike 1 kohaselt kehtestatud loetelusse, registreerib müügiloa hoidja muudatuse ravimite andmebaasis 30 päeva jooksul pärast selle muudatuse rakendamist, sealhulgas asjakohasel juhul ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe artiklis 7 osutatud keeltes.

2. Vajaduse korral muudab pädev asutus või tsentraliseeritud menetluses antud müügiloa veterinaarravimi puhul komisjon rakendusaktiga müügiluba vastavalt muudatusele, mis on registreeritud käesoleva artikli lõikes 1 osutatud korras. Nimetatud rakendusakt võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

**▼B**

3. Referentliikmesriigi pädev asutus, riikliku müügiloa tingimuste muudatuse puhul asjaomase liikmesriigi pädev asutus, või komisjon teavitab müügiloa hoidjat ja asjaomaste liikmesriikide pädevaid asutusi sellest, kas muudatus kiidetakse heaks või lükatakse tagasi, registreerides selle teabe ravimite andmebaasis.

*Artikkel 62***Hindamist vajava muudatuse taotlemine**

1. Kui muudatus ei ole kantud artikli 60 lõike 1 kohaselt kehtestatud loetelusse, esitab müügiloa hoidja hindamist vajava muudatuse taotluse müügiloa andnud pädevale asutusele või ametile. Taotlus esitatakse elektrooniliselt.

2. Lõikes 1 osutatud taotlus sisaldab järgmist:

- a) muudatuse kirjeldus;
- b) artiklis 8 osutatud andmed, mis on muudatuse puhul asjakohased;
- c) üksikasjad nende müügilubade kohta, mida taotlus mõjutab;
- d) kui muudatus toob kaasa sama müügiloa tingimuste kaasnevad muudatused, siis kaasnevate muudatuste kirjeldus;
- e) kui muudatus on seotud müügilubadega, mis on antud vastastikuse tunnustamise või detsentraliseeritud menetluses, siis asjaomased müügiload andnud liikmesriikide loetelu.

*Artikkel 63***Kaasnev ravimiteabe muutmine**

Kui muudatusega kaasneb ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muutmine, käsitatakse seda muudatuse taotluse läbi vaatamisel kõnealuse muudatuse osana.

*Artikkel 64***Muudatuste rühmad**

Kui müügiloa hoidja taotleb sama müügiloa tingimustes mitme muudatuse tegemist, mis ei ole kantud artikli 60 lõike 1 kohaselt koostatud loetelusse, või mitme erineva müügiloa tingimustes sama muudatuse tegemist, mis ei ole kantud nimetatud loetelusse, võib müügiloa hoidja esitada kõigi muudatuste kohta ühe taotluse.



### *Artikkel 65*

#### **Tööjagamismenetlus**

1. Kui müügiloa hoidja taotleb sama müügiloa hoidja valduses olevate eri pädevate asutuste või komisjoni antud mitme müügiloa tingimustes ühe või mitme muudatuse tegemist, mis on kõikides liikmesriikides identsed ja mis ei ole kantud artikli 60 lõike 1 kohaselt koostatud loetelusse, esitab see müügiloa hoidja identse taotluse kõikide asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele, ning ametile juhul, kui muudatus puudutab tsentraliseeritud menetluses antud veterinaarravimi müügiluba.

2. Kui mõni käesoleva artikli lõikes 1 osutatud müügilubadest on tsentraliseeritud menetluses antud müügiluba, hindab amet taotlust artiklis 66 sätestatud korras.

3. Kui ükski käesoleva artikli lõikes 1 osutatud müügilubadest ei ole tsentraliseeritud menetluses antud müügiluba, lepib koordineerimisrühm müügiloa andnud pädevate asutuste hulgast kokku selles asutuses, kes hindab taotlust artiklis 66 sätestatud korras.

4. Komisjon võib võtta rakendusaktidega vastu tööjagamismenetluse toimimiskorra. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

### *Artikkel 66*

#### **Hindamist vajavaid muudatusi käsitlev menetlus**

1. Kui muudatuse taotlus vastab artiklis 62 sätestatud nõuetele, kinnitab pädev asutus või amet või artikli 65 lõike 3 kohaselt kokkulepitud pädev asutus või referentliikmesriigi pädev asutus 15 päeva jooksul nõuetekohase taotluse kättesaamist.

2. Kui taotlus ei ole täielik, nõuab pädev asutus, amet, artikli 65 lõike 3 kohaselt kokkulepitud pädev asutus või referentliikmesriigi pädev asutus, et müügiloa hoidja esitaks puuduva teabe ja dokumendid mõistliku tähtaja jooksul.

3. Pädev asutus, amet, artikli 65 lõike 3 kohaselt kokkulepitud pädev asutus või referentliikmesriigi pädev asutus hindab taotlust ja koostab muudatuse kohta hinnanguaruande või arvamuse kooskõlas artikliga 33. Hinnanguaruande või arvamuse koostatakse 60 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse saamist. Kui muudatuse taotluse hindamiseks on selle keerukuse tõttu vaja rohkem aega, võib asjaomane pädev asutus või amet pikendada nimetatud tähtaega 90 päevani. Sellisel juhul teavitab pädev asutus või amet müügiloa hoidjat.

**▼B**

4. Lõikes 3 osutatud tähtaja jooksul võib asjaomane pädev asutus või amet nõuda müügiloa hoidjalt täiendava teabe esitamist ettenähtud tähtaja jooksul. Menetlus peatatakse kuni täiendava teabe esitamiseni.

5. Kui lõikes 3 osutatud arvamuse koostab amet, edastab amet selle komisjonile ja müügiloa hoidjale.

6. Kui käesoleva artikli lõikes 3 osutatud arvamuse koostab amet kooskõlas artikli 65 lõikega 2, edastab amet selle kõikide asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele, komisjonile ja müügiloa hoidjale.

7. Kui käesoleva artikli lõikes 3 osutatud hinnanguaruande koostab artikli 65 lõike 3 kohaselt kokkulepitud pädev asutus või referentliikmesriigi pädev asutus, edastatakse see kõikide asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ja müügiloa hoidjale.

8. Kui pädev asutus ei nõustu käesoleva artikli lõikes 7 osutatud hinnanguaruandega, mille ta on kätte saanud, kohaldatakse artiklis 54 sätestatud läbivaatamismenetlust.

9. Vastavalt lõikes 8 osutatud menetluse tulemusele edastatakse lõikes 3 osutatud arvamus või hinnanguaruanne viivitamata müügiloa hoidjale.

10. Müügiloa hoidja võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse või hinnanguaruande saamist esitada pädevale asutusele, ametile, kooskõlas artikli 65 lõikega 3 kokkulepitud pädevale asutusele või referentliikmesriigi pädevale asutusele kirjaliku taotluse arvamuse või hinnanguaruande läbivaatamiseks. Läbivaatamise taotluse üksikasjalik põhjendus esitatakse pädevale asutusele, ametile, kooskõlas artikli 65 lõikega 3 kokkulepitud pädevale asutusele või referentliikmesriigi pädevale asutusele 60 päeva jooksul pärast arvamuse või hinnanguaruande saamist.

11. Pädev asutus, amet, kooskõlas artikli 65 lõikega 3 kokkulepitud pädev asutus või referentliikmesriigi pädev asutus vaatab 60 päeva jooksul pärast läbivaatamise taotluse põhjenduste saamist arvamuse või hinnanguaruande need punktid, mida müügiloa hoidja on läbivaatamise taotluses nimetanud, läbi ja võtab vastu läbivaadatud arvamuse või hinnanguaruande. Läbivaadatud arvamusele või hinnanguaruandele lisatakse järelduste põhjendus.

*Artikkel 67***Meetmed hindamist vajavaid muudatusi käsitlevate menetluste lõpetamiseks**

1. 30 päeva jooksul pärast artiklis 66 sätestatud menetluse lõpuleviimist ja pärast müügiloa hoidjalt ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse

**▼B**

ja pakendi infolehe täielike tõlgete saamist muudavad pädev asutus, komisjon või artikli 62 lõike 2 punkti e kohaselt loetletud liikmesriikide pädevad asutused müügiloa või lükkavad muudatuse tagasi kooskõlas artiklis 66 osutatud arvamuse või hinnanguaruandega, ning teavitavad müügiloa hoidjat tagasilükkamise põhjustest.

2. Tsentraliseeritud menetluses antud müügiloa puhul koostab komisjon muudatust käsitleva otsuse eelnõu. Kui otsuse eelnõu ei ole kooskõlas ameti arvamusega, esitab komisjon üksikasjaliku selgituse põhjuste kohta, miks ta ei juhindu ameti arvamusest. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu otsuse müügiloa muutmise või muudatuse tagasilükkamise kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

3. Pädev asutus või komisjon teavitab müügiloa hoidjat muudetud müügiloast viivitamata.

4. Pädev asutus, komisjon, amet või artikli 62 lõike 2 punkti e kohaselt loetletud liikmesriikide pädevad asutused ajakohastavad vastavalt ravimite andmebaasi.

*Artikkel 68***Hindamist vajavate muudatuste rakendamine**

1. Müügiloa hoidja võib rakendada hindamist vajavat muudatust üksnes pärast seda, kui pädev asutus või komisjon on muutnud müügiloa andmise otsust vastavalt kõnealusele muudatusele, on seadnud rakendamise tähtaja ja teavitanud sellest müügiloa hoidjat kooskõlas artikli 67 lõikega 3.

2. Pädeva asutuse või komisjoni nõudel esitab müügiloa hoidja viivitamata kogu teabe, mis on seotud muudatuse rakendamisega.

## 4. jagu

**Riikliku müügiloaga ravimite ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamine***Artikkel 69***Veterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise kohaldamisala**

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte koostatakse artiklites 70 ja 71 sätestatud korras järgmiste ravimite kohta:

**▼B**

- a) originaalveterinaarravimid, millel on sama toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja ravimvorm ning mille müügiload on antud vastavalt artiklile 47 eri liikmesriikides samale müügiloa hoidjale;
- b) geneerilised ja hübriidsed veterinaarravimid.

*Artikkel 70***Originaalveterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise menetlus**

1. Pädevad asutused esitavad igal aastal koordineerimisrühmale loetelu artikli 47 kohaselt müügiloa saanud originaalveterinaarravimite ja nende ravimi omaduste kokkuvõtetest, kui pädeva asutuse hinnangul tuleks nende suhtes kohaldada ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise menetlust.

2. Müügiloa hoidja võib taotleda originaalveterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise menetluse kohaldamist, esitades koordineerimisrühmale artikli 47 kohaselt erinevates liikmesriikides müügiloa saanud originaalveterinaarravimi erinevate nimetuste loetelu ja erinevad ravimi omaduste kokkuvõtted.

3. Koordineerimisrühm koostab ja avaldab, võttes arvesse liikmesriikide poolt lõike 1 kohaselt esitatud loetelusid või müügiloa hoidjalt lõike 2 kohaselt saadud taotlusi, igal aastal loetelu originaalveterinaarravimite, mille suhtes kohaldatakse ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist, ning määrab iga asjaomase originaalveterinaarravimi puhul referentliikmesriigi.

4. Loetelu koostamisel originaalveterinaarravimite, mille suhtes kohaldatakse ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist, võib koordineerimisrühm seada ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise alase tegevuse tähtsuse järjekorda, võttes arvesse ameti soovitusi veterinaarravimite klassi või rühma kohta, mis ühtlustatakse inimeste või loomade tervise või keskkonna kaitseks, sealhulgas leevendusmeetmed, et vältida riski keskkonnale.

5. Käesoleva artikli lõikes 3 osutatud referentliikmesriigi pädeva asutuse nõudel esitab müügiloa hoidja koordineerimisrühmale kokkuvõtte, milles on esitatud üksikasjalikult ravimi omaduste kokkuvõtete erinevused, ettepanek artikli 7 kohase ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi infolehe ja märgistuse kohta ning asjakohased olemasolevad andmed kooskõlas artikliga 8, mis on asjaomase ühtlustamisetpaneku puhul olulised.

**▼B**

6. 180 päeva jooksul pärast lõikes 5 osutatud teabe saamist vaatab referentliikmesriigi pädev asutus müügiloa hoidjaga konsulteerides läbi lõike 5 kohaselt esitatud dokumendid, koostab aruande ning esitab selle koordineerimisrühmale ja müügiloa hoidjale.

7. Kui koordineerimisrühm nõustub pärast aruande kättesaamist konsensuslikult ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttega, registreerib referentliikmesriigi pädev asutus kokkuleppe, lõpetab menetluse, teavitab sellest müügiloa hoidjat ja edastab samale müügiloa hoidjale ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte.

8. Müügiloa hoidja esitab koordineerimisrühma määratud tähtaja jooksul iga asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele artikli 7 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi infolehe ja märgistuse vajalikud tõlked.

9. Lõike 7 kohase kokkuleppe tulemusena muudavad iga asjaomase liikmesriigi pädevad asutused müügiluba vastavalt kokkuleppele 30 päeva jooksul pärast lõikes 8 osutatud tõlgete kättesaamist.

10. Referentliikmesriigi pädev asutus astub asjakohaseid samme, et saavutada enne lõikes 11 osutatud menetluse algatamist kokkulepe koordineerimisrühmas.

11. Kui pärast käesoleva artikli lõikes 10 osutatud pingutusi ei saavutata ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte osas konsensust, kohaldatakse artiklites 83 ja 84 osutatud liidu huvidel põhinevat esildismenetlust.

12. Et säilitada ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise taset, tuleb asjaomaste müügilubade võimalike tulevaste muudatuste puhul järgida vastastikuse tunnustamise menetlust.

*Artikkel 71***Geneeriliste ja hübriidsete veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamise menetlus**

1. Kui artiklis 70 osutatud menetlus on lõpetatud ja originaalveterinaarravimi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes on kokku lepitud, taotleavad geneeriliste veterinaarravimite müügiloa hoidjad 60 päeva jooksul pärast liikmesriikide pädevate asutuste otsust ja kooskõlas artikliga 62 asjaomaste geneeriliste veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte järgmiste osade ühtlustamist:

a) sihtliigid;

b) artikli 35 lõike 1 punktis c osutatud kliiniline teave;

c) keeluaeg.

**▼B**

2. Erandina lõikest 1 ei loeta ühtlustamisele kuuluvaks lõikes 1 osutatud ravimi omaduste kokkuvõtte asjaomaseid osi sellise hübriidse veterinaarravimi müügiloa puhul, mida toetavad täiendavad prekliinilised uuringud või kliinilised uuringud.

3. Geneeriliste ja hübriidsete veterinaarravimite müügiloa hoidjad tagavad, et nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtted on põhimõtteliselt sarnased originaalveterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõttega.

*Artikkel 72***Keskkonnaohutust käsitlevad dokumendid ja teatavate veterinaarravimite keskkonnariski hindamine**

Artikli 70 lõikes 1 osutatud loetelu ei sisalda ühtegi originaalveterinaarravimit, mille müügiluba on antud enne 1. oktoobrit 2005 ja mis võivad olla keskkonnale kahjulikud ja mille keskkonnariski ei ole hinnatud.

Kui originaalveterinaarravimi müügiluba on antud enne 1. oktoobrit 2005 ning see ravim võib olla keskkonnale kahjulik ja selle keskkonnariski ei ole hinnatud, nõuab pädev asutus, et müügiloa hoidja ajakohastaks artikli 8 lõike 1 punktis b osutatud asjakohaseid keskkonnaohutust käsitlevaid dokumente, võttes arvesse artiklis 156 osutatud läbivaatamist ja kui see on kohaldatav, selliste originaalravimite geneeriliste veterinaarravimite keskkonnariski hindamist.

## 5. jagu

**Ravimiohutuse järelevalve***Artikkel 73***Liidu ravimiohutuse järelevalvesüsteem**

1. Liikmesriigid, komisjon, amet ja müügiloa hoidjad teevad koostööd liidu ravimiohutuse järelevalvesüsteemi loomiseks ja haldamiseks, et täita müügiloa veterinaarravimite ohutuse ja tõhususega seotud ravimiohutuse järelevalve alaseid ülesandeid eesmärgiga tagada kasu ja riski suhte pidev hindamine.

2. Pädevad asutused, amet ja müügiloa hoidjad võtavad vajalikud meetmed, et teha kättesaadavaks vahendid, mille kaudu teatada ja julgustada teatama järgmistest arvatavatest kõrvalnähtudest:

- a) looma ebasoodne ja soovimatu reaktsioon veterinaarravimile;
- b) tähelepanekud veterinaarravimi efektiivsuse puudumise kohta pärast selle loomale manustamist kas vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele või mitte;

**▼B**

- c) keskkonnajuhtumid, mida täheldatakse pärast veterinaarravimi manustamist loomale;
- d) veterinaarravimiga kokkupuutest tingitud kahjulik reaktsioon inimesel;
- e) juhtum, kus loomsest saadusest leitakse pärast keeluaaja möödumist farmakoloogilist toimeainet või markerjääki koguses, mis ületab määru (EÜ) nr 470/2009 kohaselt kehtestatud jääkide piirmormi;
- f) nakkusetekitaja arvatav ülekandumine veterinaarravimi kaudu;
- g) looma ebasoodne ja soovimatu reaktsioon inimtervishoius kasutatavale ravimile.

*Artikkel 74***Liidu ravimiohutuse järelevalve andmebaas**

1. Amet loob ja haldab koostöös liikmesriikidega liidu ravimiohutuse järelevalve andmebaasi („ravimiohutuse järelevalve andmebaas“), et oleks võimalik teatada artikli 73 lõikes 2 osutatud arvatavatest kõrvalnähtudest ja neid registreerida, ning mis sisaldab teavet artikli 77 lõikes 8 osutatud ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku kohta, ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikute viitenumbreid, ohusignaalide haldamise protsessi tulemusi ja järeldusi ning artikli 126 kohaste ravimiohutuse järelevalve inspeksioonide tulemusi.
2. Ravimiohutuse järelevalve andmebaas on seotud artiklis 55 osutatud ravimite andmebaasiga.
3. Amet koostab koostöös liikmesriikide ja komisjoniga ravimiohutuse järelevalve andmebaasi funktsionaalse kirjelduse.
4. Amet tagab, et teatatud teave laaditakse üles ravimiohutuse järelevalve andmebaasi ja tehakse kättesaadavaks kooskõlas artikliga 75.
5. Ravimiohutuse järelevalve andmebaasi süsteem luuakse andmetöötlusvõrguna, mis võimaldab liikmesriikidel, komisjonil, ametil ja müügiloa hoidjatel andmeid edastada, tagamaks et ravimiohutuse järelevalve andmetega seotud hoiatusteate korral on võimalik kaaluda riskijuhtimise võimalusi ja asjakohaste meetmete võtmist vastavalt artiklitele 129, 130 ja 134.

*Artikkel 75***Ravimiohutuse järelevalve andmebaasile juurdepääs**

1. Pädevatel asutustel on täielik juurdepääs ravimiohutuse järelevalve andmebaasile.

**▼B**

2. Müügiloa hoidjatel on juurdepääs ravimiohutuse järelevalve andmebaasi andmetele, mis on seotud veterinaarravimitega, millele neil on müügiluba, ja muudele mittekonfidentsiaalsetele andmetele, mis on seotud veterinaarravimitega, mille müügiloa hoidjad nad ei ole, sellises ulatuses, mis on neile vajalik nende ravimiohutuse järelevalvega seotud kohustuste täitmiseks, nagu on osutatud artiklites 77, 78 ja 81.

3. Üldsusel on juurdepääs ravimiohutuse järelevalve andmebaasile – ilma võimaluseta selles sisalduvat teavet muuta – üksnes järgmise teabe saamiseks:

- a) igal aastal teatatud arvatavate kõrvalnähtude arv ja hiljemalt kahe aasta jooksul alates 28. jaanuarist 2022 andmed arvatavate kõrvalnähtude esinemise kohta veterinaarravimite, loomaliikide ja arvatavate kõrvalnähtude liikide kaupa;
- b) teave artikli 81 lõikes 1 osutatud tulemuste ja järelduste kohta, mis tulenevad veterinaarravimite või veterinaarravimite rühma müügiloa hoidja poolt kohaldatud ohusignaalide haldamise protsessist.

*Artikkel 76***Arvatavatest kõrvalnähtudest teatamine ja nende registreerimine**

1. Liikmesriigi pädev asutus registreerib ravimiohutuse järelevalve andmebaasis kõik arvatavad kõrvalnähud, millest talle teatati ning mis on ilmnenu tema liikmesriigi territooriumil, 30 päeva jooksul pärast arvatavat kõrvalnähtu käsitleva teate saamist.

2. Müügiloa hoidjad registreerivad ravimiohutuse järelevalve andmebaasis kõik tema müügiloaga veterinaarravimiga seotud arvatavad kõrvalnähud, millest talle teatati ning mis on ilmnenu liidus või kolmanda riigi territooriumil või mis on avaldatud teaduskirjanduses, viivitamata ja hiljemalt 30 päeva jooksul pärast arvatavat kõrvalnähtu käsitleva teate saamist.

3. Tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite puhul või riikliku müügiloaga veterinaarravimite puhul, kui need kuuluvad artiklis 82 osutatud liidu huvidel põhineva esildismenetluse kohaldamisalasse, võib amet nõuda müügiloa hoidjalt, et ta koguks konkreetseid ravimiohutuse järelevalve andmeid lisaks artikli 73 lõikes 2 loetletud andmetele ning viiks läbi turustamisjärgsed järelevalveuuringud. Amet esitab nõude üksikasjaliku põhjenduse, määrab asjakohase tähtaja ja teatab sellest pädevatele asutustele.

4. Pädev asutus võib riikliku müügiloaga veterinaarravimite puhul nõuda müügiloa hoidjalt, et ta koguks konkreetseid ravimiohutuse järelevalve andmeid lisaks artikli 73 lõikes 2 loetletud andmetele ja viiks läbi turustamisjärgsed järelevalveuuringud. Pädev asutus esitab nõude üksikasjaliku põhjenduse, määrab asjakohase tähtaja ja teatab sellest teistele pädevatele asutustele ja ametile.

*Artikkel 77***Müügiloa hoidja kohustused seoses ravimiohutuse järelevalvega**

1. Müügiloa hoidjad loovad ja haldavad süsteemi, et koguda, kõrvutada ja hinnata teavet nende müügiloaga veterinaarravimite arvatavate kõrvalnähtude kohta ja täita oma ravimiohutuse järelevalve alaseid kohustusi („ravimiohutuse järelevalvesüsteem“).
2. Müügiloa hoidja peab ühte või mitut ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut, milles kirjeldatakse üksikasjalikult tema müügiloaga veterinaarravimite ravimiohutuse järelevalvesüsteemi. Müügiloa hoidjal on iga veterinaarravimi kohta ainult üks ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimik.
3. Müügiloa hoidja nimetab kohaliku või piirkondliku esindaja, et võtta vastu teateid arvatavate kõrvalnähtude kohta; esindaja peab olema suuteline suhtlema asjaomaste liikmesriikide keeltes.
4. Müügiloa hoidja vastutab ravimiohutuse järelevalve eest nende veterinaarravimite puhul, mille jaoks tal on müügiluba, ning ta hindab pidevalt asjakohaste vahenditega kõnealuse veterinaarravimi kasu ja riski suhet ning võtab vajaduse korral asjakohaseid meetmeid.
5. Müügiloa hoidja järgib veterinaarravimite ravimiohutuse järelevalve head tava.
6. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu vajalikud meetmed veterinaarravimite ravimiohutuse järelevalve hea tava kohta, samuti ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku vormi ja sisu ning selle kokkuvõtte kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.
7. Kui müügiloa hoidja ülesandeid seoses ravimiohutuse järelevalvega täidab lepingu alusel kolmas isik, esitatakse ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikus sellise lepingu üksikasjalikud tingimused.
8. Müügiloa hoidja määrab artiklis 78 sätestatud ülesannete täitmiseks vähemalt ühe ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku. Pädeva isiku elu- ja tegevuskoht peab olema liidus, nad peavad olema asjakohase kvalifikatsiooniga ja alaliselt müügiloa hoidja käsutuses. Müügiloa hoidja määrab ravimiohutuse järelevalvesüsteemi iga peatoimiku eest vastutajaks ainult ühe pädeva isiku.
9. Käesoleva artikli lõikes 8 osutatud ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku artiklis 78 sätestatud ülesanded võib lepinguga panna kolmandale isikule nimetatud lõikes sätestatud tingimustel. Sellisel juhul sätestatakse lepingus kõik sellekohased üksikasjad ja need lisatakse ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikusse.

**▼B**

10. Müügiloa hoidja esitab ravimiohutuse järelevalve andmete hinnangu põhjal vajaduse korral põhjendamatu viivitusega müügiloa tingimuste muudatuse taotluse vastavalt artiklile 62.

11. Müügiloa hoidja ei esita tema müügiloaga veterinaarravimiga seotud ravimiohutuse järelevalve alast teavet üldsusele, ilma et ta teataks eelnevalt või samal ajal oma kavatsusest talle müügiloa andnud pädevale asutusele või ametile.

Müügiloa hoidja tagab, et teave esitataks üldsusele objektiivselt ja et see ei oleks eksitav.

*Artikkel 78***Ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik**

1. Artikli 77 lõikes 8 osutatud ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik tagab, et täidetud on järgmised ülesanded:

- a) ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku koostamine ja haldamine;
- b) iga ravimi kohta koostatud ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikule viitenumbri määramine ning selle edastamine ravimiohutuse järelevalve andmebaasi;
- c) pädevate asutuste või ameti teavitamine oma tegevuskohast;
- d) süsteemi loomine, millega tagatakse kõiki müügiloa hoidjale teatatud arvatavaid kõrvalnähte käsitleva teabe kogumine ja registreerimine ning liidus vähemalt ühes kohas kättesaadavaks tegemine, ning selle süsteemi haldamine;
- e) artikli 76 lõikes 2 osutatud arvatavate kõrvalnähtude teadete kogumine, nende hindamine vajaduse korral ja registreerimine ravimiohutuse järelevalve andmebaasis;
- f) tagamine, et pädeva asutuse või ameti taotlus veterinaarravimi kasu ja riski suhte hindamiseks vajaliku lisateabe saamiseks rahuldatakse kiiresti ja täielikult;
- g) pädevatele asutustele või ametile mis tahes muu teabe andmine, mis võimaldab kindlaks teha muutusi veterinaarravimi kasu ja riski suhtes, sealhulgas asjakohase teabe andmine turustamisjärgsete järelevalveuuringute kohta;
- h) artiklis 81 osutatud ohusignaalide haldamise protsessi kohaldamine ja tagamine, et on olemas artikli 77 lõikes 4 osutatud kohustuste täitmise kord;
- i) ravimiohutuse järelevalvesüsteemi seire ja asjakohasel juhul asjakohase ennetus- või parandusmeetmete kava koostamise ja rakendamise tagamine, samuti vajaduse korral ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikusse muudatuste tegemise tagamine;

**▼B**

- j) kõikide ravimiohutuse järelevalve toimingutesse kaasatud müügiloa hoidja töötajate jätkuva koolitamise tagamine;
- k) teabe edastamine kolmandas riigis võetud ravimiohutuse järelevalve andmetega seotud regulatiivse meetme kohta pädevatele asutustele ja ametile 21 päeva jooksul pärast sellise teabe saamist.
2. Artikli 77 lõikes 8 osutatud pädev isik on müügiloa hoidjale ravimiohutuse järelevalvega seotud inspeksiooni puhul kontaktpunkt.

*Artikkel 79***Pädevate asutuste ja ameti kohustused seoses ravimiohutuse järelevalvega**

1. Pädev asutus kehtestab vajalikud menetlused, et hinnata ravimiohutuse järelevalve andmebaasis artikli 81 lõike 2 kohaselt registreeritud ohusignaalide haldamise protsessi tulemusi ja järeldusi ning esitatud teateid arvatavate kõrvalnähtude kohta, kaaluda riskijuhtimise võimalusi ning võtta müügilubadega seotud asjakohaseid meetmeid, millele on osutatud artiklites 129, 130 ja 134.
2. Pädev asutus võib kehtestada konkreetseid nõudeid veterinaararstidele ja muudele tervishoiuspetsialistidele seoses arvatavatest kõrvalnähtudest teatamisega. Amet võib korraldada kohtumisi või luua veterinaararstide ja muude tervishoiuspetsialistide rühmade võrgustiku, kui tekib konkreetne vajadus koguda, kõrvutada ja analüüsida teatavaid ravimiohutuse järelevalvega seotud andmeid.
3. Pädev asutus ja amet teevad üldsusele kättesaadavaks kogu olulise teabe veterinaararsti kasutamise seotud kõrvalnähtude kohta. Seda tehakse õigeaegselt mis tahes avalikult kättesaadava sidevahendi abil, teavitades eelnevalt või samal ajal ka müügiloa hoidjat.
4. Pädev asutus kontrollib artiklites 123 ja 126 osutatud kontrollide ja inspekteerimisega, et müügiloa hoidjad täidavad käesolevas jaos sätestatud ravimiohutuse järelevalvega seotud nõudeid.
5. Amet kehtestab vajalikud menetlused, et hinnata tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaararstide puhul talle teatatud arvatavaid kõrvalnähte, ja soovib komisjonile riskijuhtimismeetmeid. Komisjon võtab müügilubade suhtes artiklites 129, 130 ja 134 osutatud asjakohaseid meetmeid.
6. Pädev asutus või amet võib igal ajal nõuda müügiloa hoidjalt, et ta esitaks ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku koopia. Müügiloa hoidja esitab kõnealuse koopia hiljemalt seitsme päeva jooksul pärast nõude saamist.



#### Artikkel 80

### Ülesannete delegeerimine pädeva asutuse poolt

1. Pädev asutus võib delegeerida oma artiklis 79 osutatud ülesandeid teise liikmesriigi pädevale asutusele viimase kirjalikul nõusolekul.

2. Delegeeriv pädev asutus teatab lõikes 1 osutatud delegeerimisest kirjalikult komisjonile, ametile ja teistele pädevatele asutustele ning avalikustab asjaomase teabe.

#### Artikkel 81

### Ohusignaalide haldamise protsess

1. Müügiloa hoidja kohaldab vajaduse korral oma veterinaarravimite suhtes ohusignaalide haldamise protsessi, võttes arvesse müügiandmeid ja muid asjakohaseid ravimiohutuse järelevalve andmeid, millest ta mõistlikult eeldades peaks olema teadlik ja mis võivad olla ohusignaalide haldamise protsessis kasulikud. Need andmed võivad sisaldada teaduskirjandusest saadud teaduslikke andmeid.

2. Kui ohusignaalide haldamise protsessi tulemusena selgub, et kasu ja riski suhe on muutunud või esineb uus risk, teatab müügiloa hoidja sellest viivitamata ja hiljemalt 30 päeva jooksul pädevale asutusele või ametile ning võtab vajalikud meetmed vastavalt artikli 77 lõikele 10.

Müügiloa hoidja registreerib ravimiohutuse järelevalve andmebaasis vähemalt kord aastas kõik ohusignaalide haldamise protsessi tulemused ja järeldused, sealhulgas järelduse kasu ja riski suhte kohta ning asjakohasel juhul viited asjaomasele teaduskirjandusele.

Artikli 42 lõike 2 punktis c osutatud veterinaarravimite puhul registreerib müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalve andmebaasis vastavalt müügiloas täpsustatud sagedusele kõik ohusignaalide haldamise protsessi tulemused ja järeldused, sealhulgas järelduse riski ja kasu suhte kohta ning asjakohasel juhul viited asjaomasele teaduskirjandusele.

3. Pädevad asutused ja amet võivad otsustada kasutada konkreetse veterinaarravimi või veterinaarravimite rühma puhul suunatud ohusignaalide haldamise protsessi.

4. Lõike 3 kohaldamisel jagavad amet ja koordineerimisrühm suunatud ohusignaalide haldamise protsessiga seotud ülesandeid ning valivad ühiselt iga veterinaarravimi või veterinaarravimite rühma puhul suunatud ohusignaalide haldamise protsessi eest vastutava pädeva asutuse või ameti („juhtiv asutus“).

**▼B**

5. Juhtiva asutuse valimisel võtavad amet ja koordineerimisrühm arvesse ülesannete õiglast jaotamist ja väldivad töö dubleerimist.

6. Kui pädevad asutused või komisjon leiavad, et on vaja võtta järelmeetmeid, võtavad nad artiklites 129, 130 ja 134 osutatud asjakohased meetmed.

## 6. jagu

**Liidu huvidel põhinevad esildised***Artikkel 82***Liidu huvidel põhineva esildise kohaldamisala**

1. Kui küsimuse all on liidu huvid, eriti rahva- või loomatervise või keskkonnaga seotud huvid seoses veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse või efektiivsusega või ravimite vaba liikumisega liidus, võib müügiloa hoidja, ühe liikmesriigi pädev asutus või mitme liikmesriigi pädevad asutused või komisjon teha ametile sellekohase esildise artiklis 83 sätestatud menetluse kohaldamiseks. Mureküsimus peab olema selgelt määratletud.

2. Müügiloa hoidja, asjaomane pädev asutus või komisjon teavitavad sellest teisi asjaosalisi.

3. Ameti taotlusel edastavad liikmesriikide pädevad asutused ja müügiloa hoidjad ametile kogu olemasoleva teabe, mis on seotud liidu huvidel põhineva esildisega.

4. Amet võib kohaldada liidu huvidel põhinevat esildist üksnes müügiloa tingimuste teatavate osade suhtes.

*Artikkel 83***Liidu huvidel põhinev esildismenetlus**

1. Amet avaldab oma veebisaidil teate artikli 82 kohaselt tehtud esildise kohta ja kutsub huvitatud isikuid üles esitama oma märkused.

2. Amet teeb artiklis 139 osutatud komiteele ülesandeks esildist arutada. Komitee esitab põhjendatud arvamuse 120 päeva jooksul alates kuupäevast, mil kõnealuses küsimuses tema poole pöördui. Komitee võib nimetatud ajavahemikku pikendada kuni 60 päeva võrra, võttes arvesse asjaomaste müügiloa hoidjate seisukohti.

3. Enne oma arvamuse esitamist annab komitee asjaomastele müügiloa hoidjatele võimaluse esitada kindlaksmääratud tähtaja jooksul selgitusi. Komitee võib lõikes 2 osutatud tähtaega pikendada, et asjaomased müügiloa hoidjad saaksid oma selgitused ette valmistada.

4. Küsimuse arutamiseks määrab komitee ühe oma liikmetest hindajaks. Komitee võib nimetada sõltumatuid eksperte eriküsimustes nõustamiseks. Ekspertide nimetamisel määrab komitee kindlaks nende ülesanded ja ülesannete täitmise tähtaja.

**▼B**

5. 15 päeva jooksul pärast arvamuse vastuvõtmist komitees edastab amet komitee arvamuse liikmesriikidele, komisjonile ja asjaomastele müügiloo hoidjatele koos ühe või mitme veterinaarravimi hinnanguaruandega ja oma järelduste põhjendustega.

6. 15 päeva jooksul pärast komitee arvamuse saamist võib müügiloo hoidja teatada ametile kirjalikult oma kavatsusest taotleda arvamuse läbivaatamist. Sel juhul edastab müügiloo hoidja 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ametile läbivaatamise taotluse üksikasjaliku põhjenduse.

7. Komitee vaatab oma arvamuse läbi 60 päeva jooksul pärast lõikes 6 osutatud taotluse saamist. Läbivaatamise järelduste põhjendused lisatakse lõikes 5 osutatud hinnanguaruandele.

*Artikkel 84***Otsus pärast liidu huvidel põhinevat esildist**

1. 15 päeva jooksul pärast artikli 83 lõikes 5 osutatud arvamuse saamist ja järgides artikli 83 lõigetes 6 ja 7 osutatud menetlust koostab komisjon otsuse eelnõu. Kui otsuse eelnõu ei ole kooskõlas ameti arvamusega, esitab komisjon otsuse eelnõu lisas erimeelsuste põhjuste üksikasjaliku selgituse.

2. Komisjon edastab otsuse eelnõu liikmesriikidele.

3. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu otsuse liidu huvidel põhineva esildise kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. Kui artikli 82 kohases esildise teatises ei ole märgitud teisiti, kohaldatakse komisjoni otsust veterinaarravimite suhtes, mille kohta on tehtud liidu huvidel põhinev esildis.

4. Kui sellise veterinaarravimi müügiluba, mille kohta on tehtud liidu huvidel põhinev esildis, on antud kooskõlas riikliku, vastastikuse tunnustamise või detsentraliseeritud menetlusega, adresseeritakse lõikes 3 osutatud komisjoni otsus kõikidele liikmesriikidele ja sellest teavitatakse asjaomast müügiloo hoidjat.

5. Pädevad asutused ja asjaomane müügiloo hoidja võtavad kõik vajalikud meetmed seoses asjaomaste ravimite müügilubadega, et viia müügiload käesoleva artikli lõikes 3 osutatud komisjoni otsusega vastavusse 30 päeva jooksul pärast otsuse kohta teate saamist, välja arvatud juhul, kui otsuses on sätestatud teistsugune tähtaeg. Kui see on asjakohane, hõlmavad sellised meetmed nõuet müügiloo hoidjale esitada taotlus artikli 62 lõikes 1 osutatud muudatuse tegemiseks.

6. Kui liidu huvidel põhinev esildis on tehtud tsentraliseeritud menetluses antud müügiloo veterinaarravimite kohta, saadab komisjon lõikes 3 osutatud otsuse müügiloo hoidjale ning edastab selle ka liikmesriikidele.

7. Kui liidu huvidel põhinev esildis on tehtud riikliku müügiloo veterinaarravimite kohta, kohaldatakse vastastikuse tunnustamise menetlust.

*V PEATÜKK***HOMÖOPAATILISED VETERINAARRAVIMID***Artikkel 85***Homöopaatilised veterinaarravimid**

1. Homöopaatilised veterinaarravimid, mis vastavad artiklis 86 sätestatud tingimustele, registreeritakse artikli 87 kohaselt.
2. Homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes, mis ei vasta artiklis 86 sätestatud tingimustele, kohaldatakse artiklit 5.

*Artikkel 86***Homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimine**

1. Registreeritakse homöopaatiline veterinaarravim, mis vastab kõigile järgmistele tingimustele:
  - a) ravimit manustatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud viisil või selle kirjelduse puudumise korral liikmesriigis ametlikult kasutusel olevas farmakopöas kirjeldatud viisil;
  - b) lahjendusaste on ravimi ohutuse tagamiseks piisav ning eelkõige ei tohi emalahuse sisaldus ravimis olla üle 1/10 000;
  - c) ravimi märgistusel ega üheski sellega seotud teabeallikas ei nimetata ravinäidustusi.
2. Liikmesriigid võivad kehtestada homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimise menetlusi lisaks käesolevas peatükis sätestatud menetlusele.

*Artikkel 87***Homöopaatilise veterinaarravimi registreerimise taotlus ja menetlus**

1. Homöopaatilise veterinaarravimi registreerimise taotlusele lisatakse järgmised dokumendid:
  - a) homöopaatilis(t)e lähteaine(te) teaduslik või muu farmakopöas esitatud nimetus koos andmetega registreeritava manustamistee, ravimvormi ja lahjendusastme kohta;
  - b) toimik, milles kirjeldatakse homöopaatiliste lähteaine(te) saamist ja kontrollimist ning milles on piisavate kirjanduse andmetega tõendatud kõnealus(t)e aine(te) homöopaatiline kasutus; bioloogilisi aineid sisaldavate homöopaatiliste veterinaarravimite puhul haiguse-tekijate puudumist tagavate meetmete kirjeldus;
  - c) iga ravimvormi tootmis- ja kontrolliandmestik ning lahjendamise ja potentsseerimise meetodi kirjeldus;
  - d) asjaomase homöopaatilise veterinaarravimi tootmisloa;

**▼B**

- e) koopiad sama homöopaatilise veterinaarravimi kohta teistes liikmesriikides tehtud registrikannetest;
  - f) registreeritava homöopaatilise veterinaarravimi pakendi infolehel, välispakendil ja esmapakendil esitatav tekst;
  - g) homöopaatilise veterinaarravimi püsivust käsitlevad andmed;
  - h) toiduloomadele ette nähtud homöopaatiliste veterinaarravimite korral peavad toimeained olema kooskõlas määrusega (EÜ) nr 470/2009 ja selle alusel vastu võetud õigusaktidega lubatud farmakoloogilised toimeained.
2. Registreerimistaotlus võib hõlmata mitut sama(de)st homöopaatilis(t)est lähteaine(te)st saadud ja sama ravimvormiga homöopaatilist veterinaarravimit.
  3. Pädev asutus võib määrata kindlaks tingimused, mille alusel võib registreeritud homöopaatilise veterinaarravimi teha kättesaadavaks.
  4. Homöopaatilise veterinaarravimi registreerimise menetlus viiakse lõpule 90 päeva jooksul alates nõuetekohase taotluse esitamisest.
  5. Homöopaatiliste veterinaarravimite registreeringu hoidjatel on samad kohustused nagu müügiloa hoidjatel, kui artikli 2 lõikest 5 ei tulene teisiti.
  6. Homöopaatilise veterinaarravimi registreeringu võib anda üksnes taotlejale, kelle asukoht on liidus. Nõue omada liidus asukohta kehtib ka registreeringu hoidja suhtes.

*VI PEATÜKK***TOOTMINE, IMPORT JA EKSPORT***Artikkel 88***Tootmisluba**

1. Tootmisluba on vaja järgmiste tegevuste läbiviimiseks:
  - a) veterinaarravimi tootmine, isegi juhul, kui see on ette nähtud ainult ekspordiks;
  - b) osalemine veterinaarravimi või selle komponendi tootmise või lõplikule kujule viimise mis tahes etapis, sealhulgas töötlemine, koostamine, pakendamine ja ümberpakendamine, märgistamine ja ümbermärgistamine, säilitamine, steriliseerimine, testimine või tarnimiseks kättesaadavaks tegemine, või
  - c) veterinaarravimi import.
2. Olenemata käesoleva artikli lõikest 1 võivad liikmesriigid otsustada, et tootmisluba ei ole vaja veterinaarravimi ettevalmistamise, osadeks jagamise, pakendi muutmise või esitlemise jaoks, kui seda tehakse üksnes jaemüügi eesmärgil otse üldsusele vastavalt artiklitele 103 ja 104.

**▼B**

3. Kui kohaldatakse lõiget 2, pannakse pakendi infoleht kaasa igale jagatud osale ning partiinumber ja kõlblikkusaeg peavad olema selgelt ära märgitud.
4. Pädev asutus registreerib enda antud tootmisload tootmise ja hulgi-müügi andmebaasis, mis on loodud vastavalt artiklile 91.
5. Tootisluba kehtib kõikjal liidus.

*Artikkel 89***Tootmisloa taotlemine**

1. Tootmisloa taotlus esitatakse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus asub tootmiskoht.
2. Tootmisloa taotlus sisaldab vähemalt järgmist teavet:
  - a) veterinaarravimid, mida tahetakse toota või importida;
  - b) taotleja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
  - c) ravimvormid, mille kujul veterinaarravimeid tahetakse toota või importida;
  - d) üksikasjad tootmiskoha kohta, kus veterinaarravimit tahetakse toota või kuhu neid tahetakse importida;
  - e) avaldus selle kohta, et taotleja täidab artiklites 93 ja 97 sätestatud nõudeid.

*Artikkel 90***Tootmisloa andmise menetlus**

1. Enne tootmisloa andmist inspekteerib pädev asutus tootmiskohta.
2. Pädev asutus võib nõuda, et taotleja esitaks täiendavat teavet lisaks sellele, mis on esitatud artikli 89 kohases taotluses. Kui pädev asutus kasutab kõnealust õigust, pikendatakse käesoleva artikli lõikes 4 osutatud tähtaega või peatatakse see seni, kuni taotleja on esitanud nõutavad täiendavad andmed.
3. Tootisluba kohaldatakse üksnes artiklis 89 osutatud taotluses kindlaks määratud tootmiskoha ja ravimvormide suhtes.
4. Liikmesriigid kehtestavad tootmislubade andmise või sellest keeldumise menetlused. Menetlused ei tohi olla pikemad kui 90 päeva pärast pädeva asutuse poolt tootmisloa taotluse saamist.
5. Tootisluba võib olla tingimuslik ja seotud nõudega, et taotleja peab määratud tähtaja jooksul võtma teatavad meetmed või sisse seadma teatava menetluse. Tingimusliku tootmisloa võib nende nõuete täitmata jätmise korral peatada või kehtetuks tunnistada.



### Artikkel 91

#### Tootmise ja hulgimüügi andmebaas

1. Amet loob liidu tootmise, impordi ja hulgimüügi andmebaasi („tootmise ja hulgimüügi andmebaas“) ja haldab seda.
2. Tootmise ja hulgimüügi andmebaas sisaldab teavet tootmislubade, hulgimüügilubade, heade tootmistavade sertifikaatide ning toimeainete tootjate, importijate ja turustajate registreerimise väljastamise, peatamise või kehtetuks tunnistamise kohta pädevate asutuste poolt.
3. Pädev asutus registreerib tootmise ja hulgimüügi andmebaasis teabe artiklite 90, 94 ja 100 kohaselt antud tootmis- ja hulgimüügilubade ja sertifikaatide kohta, samuti teabe artikli 95 kohaselt registreeritud toimeainete importijate, tootjate ja turustajate kohta.
4. Amet koostab koostöös liikmesriikide ja komisjoniga tootmise ja hulgimüügi andmebaasi funktsionaalse kirjelduse, sealhulgas andmete elektroonilise esitamise vormingu.
5. Amet tagab, et tootmise ja hulgimüügi andmebaasi kantavat teavet võrreldakse ja see tehakse kättesaadavaks ning et teavet jagatakse.
6. Pädevatel asutustel on täielik juurdepääs tootmise ja hulgimüügi andmebaasile.
7. Üldsusel on juurdepääs tootmise ja hulgimüügi andmebaasis sisalduvale teabele ilma võimaluseta selles sisalduvat teavet muuta.

### Artikkel 92

#### Tootmisloa muutmine taotluse alusel

1. Kui tootmisloa omaja taotleb tootmisloa muutmist, ei ole selle taotluse läbivaatamise menetlus pikem kui 30 päeva alates päevast, mil pädev asutus saab taotluse. Põhjendatud juhul, sealhulgas vajaliku inspekteerimise eesmärgil võib pädev asutus seda tähtaega pikendada 90 päevani.
2. Lõikes 1 osutatud taotluses esitatakse taotletava muudatuse kirjeldus.
3. Lõikes 1 osutatud tähtaja jooksul võib pädev asutus nõuda tootmisloa omajalt määratud tähtaja jooksul täiendava teabe esitamist ja võib otsustada läbi viia inspeksiooni. Menetlus peatatakse kuni lisateabe esitamiseni.
4. Pädev asutus hindab lõikes 1 osutatud taotlust, teatab tootmisloa omajale hindamise tulemused ja asjakohasel juhul muudab tootmisloa ning, kui see on asjakohane, ajakohastab tootmise ja hulgimüügi andmebaasi.

**▼B***Artikkel 93***Tootmisloa omaja kohustused**

1. Tootmisloa omaja:
  - a) käsutuses on sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja ravimi kontrollimiseks vajalikud vahendid tootmisloas märgitud tegevuse jaoks;
  - b) käsutuses on vähemalt üks artiklis 97 osutatud pädev isik ning ta tagab, et pädev isik tegutseb kooskõlas kõnealuse artikliga;
  - c) võimaldab artiklis 97 osutatud pädeval isikul täita oma kohustusi, eelkõige andes talle juurdepääsu kõigile vajalikele dokumentidele ja ruumidele ning andes tema käsutusse kõik selleks vajalikud tehnilised seadmed ja kontrollimisvahendid;
  - d) teavitab pädevat asutust vähemalt 30 päeva ette, kui artiklis 97 osutatud pädev isik vahetub, või kui eelnev teatamine ei ole võimalik, sest isik vahetub ootamatult, teavitab pädevat asutust sellest viivitamata;
  - e) käsutuses on töötajad, kes vastavad asjaomases liikmesriigis tootmise ja kontrolli suhtes kehtivatele õigusnõuetele;
  - f) võimaldab igal ajal asjaomase pädeva asutuse esindajatele juurdepääsu oma ruumidele;
  - g) peab artikli 96 kohaselt üksikasjalikku arvestust kõigi tema tarnitud veterinaarravimite kohta ja säilitab näidised iga partii kohta;
  - h) tarnib veterinaarravimeid üksnes veterinaarravimite hulgimüüjatele;
  - i) teatab pädevale asutusele ja müügi loa hoidjale viivitamatult, kui ta saab teavet selle kohta, et tema tootmisloaga hõlmatud veterinaarravimid on või võivad olla võltsitud, sõltumata sellest, kas nimetatud veterinaarravimeid turustati seadusliku tarneahela kaudu või ebaseaduslikult, sealhulgas ebaseaduslik müük infoühiskonna teenuste vahendusel;
  - j) järgib veterinaarravimite head tootmistava ja kasutab lähtematerjalina üksnes neid toimeaineid, mis on valmistatud toimeainete hea tootmistava kohaselt ja mida turustatakse toimeainete hea turustamistava kohaselt;
  - k) kontrollib, et iga liidus asuv tootja, turustaja ja importija, kellelt tootmisloa omaja saab toimeaineid, on kooskõlas artikliga 95 registreeritud selle liikmesriigi pädevas asutuses, kus asuvad tootmisloa omaja, turustaja ja importija;
  - l) teeb riskihindamise alusel auditeid tootjate, turustajate ja importijate suhtes, kellelt tootmisloa omaja saab toimeaineid.

**▼B**

2. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu meetmed käesoleva artikli lõike 1 punktis j osutatud veterinaarravimite ja lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea tootmistava kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 94***Hea tootmistava sertifikaadid**

1. 90 päeva jooksul pärast inspekteerimist väljastab pädev asutus tootjale asjaomase tootmiskoha kohta hea tootmistava sertifikaadi, kui inspeksiooni tulemustest ilmneb, et tootja järgib käesolevas määruses ja artikli 93 lõikes 2 osutatud rakendusaktis sätestatud nõudeid.

2. Kui käesoleva artikli lõikes 1 osutatud inspeksiooni tulemustest ilmneb, et tootja ei järgi head tootmistava, kantakse see teave artiklis 91 osutatud tootmise ja hulgimüügi andmebaasi.

3. Tootja inspeksiooni tulemusel tehtud järeldused kehtivad kõikjal liidus.

4. Ilma et see piiraks liidu ja kolmanda riigi vaheliste võimalike kokkulepete kohaldamist, võib pädev asutus, komisjon või amet nõuda kolmandas riigis asuva tootja inspekteerimist vastavalt lõikele 1.

5. Veterinaarravimite importijad tagavad enne nende ravimite liitu tarnimist, et kolmandas riigis asukohta omaval tootjal on pädeva asutuse välja antud hea tootmistava sertifikaat või kui liidu ja kolmanda riigi vahel on sõlmitud kokkulepe, samaväärne kinnitus.

*Artikkel 95***Liidus asukohta omavad toimeainete importijad, tootjad ja turustajad**

1. Liidus asukohta omavad veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete importijad, tootjad ja turustajad peavad registreerima oma tegevuse asukohaliikmesriigi pädevas asutuses ning järgima head tootmistava või head turustamistava.

2. Registreerimisvormile, mida kasutatakse tegevuse registreerimiseks pädevas asutuses, kantakse vähemalt järgmine teave:

a) nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;

b) toimeained, mida kavatakse importida, toota või turustada;

c) üksikasjad ruumide ja tehniliste seadmete kohta.

**▼B**

3. Lõikes 1 osutatud toimeainete importijad, tootjad ja turustajad esitavad registreerimisvormi pädevale asutusele vähemalt 60 päeva enne kavandatud tegevuse algust. Enne 28. jaanuari 2022 tegutsenud toimeainete importijad, tootjad ja turustajad esitavad registreerimisvormi pädevale asutusele hiljemalt 29. märtsiks 2022.

4. Pädev asutus võib riskihindamisest lähtudes viia läbi inspekteerimist. Kui pädev asutus teatab 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest, et kavatseb läbi viia inspekteerimist, ei alustata tegevust enne, kui pädev asutus on teatanud, et tegevust võib alustada. Sellisel juhul viib pädev asutus inspekteerimise läbi ja edastab lõikes 1 osutatud toimeainete importijatele, tootjatele ja turustajatele inspeksiooni tulemused 60 päeva jooksul pärast teadet oma kavatsusest inspekteerimist läbi viia. Kui pädev asutus ei ole 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest teatanud inspeksiooni läbiviimise kavatsusest, võib tegevust alustada.

5. Lõikes 1 osutatud toimeainete importijad, tootjad ja turustajad edastavad igal aastal pädevale asutusele registreerimisvormis esitatud andmete muudatused. Muudatustest, mis võivad toodetavate, imporditavate või turustatavate toimeainete kvaliteeti või ohutust mõjutada, teatatakse viivitamatult.

6. Pädevad asutused kannavad käesoleva artikli lõike 2 ja artikli 132 kohaselt esitatud teabe artiklis 91 osutatud tootmise ja hulгимүүги andmebaasi.

7. Käesolev artikkel ei piira artikli 94 kohaldamist.

8. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu meetmed veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea turustamistava kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 96***Arvestuse pidamine**

1. Tootmisloa omaja peab arvestust kõigi tema tarnitud veterinaarravimite kohta, dokumenteerides järgmised andmed:

- a) tehingu kuupäev;
- b) veterinaarravimi nimetus ja asjakohasel juhul müügiloa number ning asjakohasel viisil ravimvorm ja toimeainekogus;
- c) tarnitud kogus;
- d) vastuvõtja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- e) partiinumber;
- f) kõlblikkusaja lõpp.

**▼B**

2. Lõikes 1 osutatud andmed on pädevale asutusele inspekteerimiseks kättesaadavad ühe aasta jooksul pärast partii kõlblikkusaja lõppemist või vähemalt viie aasta jooksul alates dokumenteerimisest, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

*Artikkel 97***Tootmise ja partii vabastamise eest vastutav pädev isik**

1. Tootmisloa omaja käsutuses on alati vähemalt üks käesolevas artiklis sätestatud tingimustele vastav pädev isik, kes vastutab eelkõige käesolevas artiklis nimetatud ülesannete täitmise eest.

2. Lõikes 1 osutatud pädeval isikul peab olema kõrgharidus ühes või mitmes järgmistest teadusvaldkondadest: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmaatsiakeemia ja -tehnoloogia või bioloogia.

3. Lõikes 1 osutatud pädeval isikul peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline töökogemus ühe või mitme tootmisloa omava tootjana tegutseva ettevõtja juures ravimite kvaliteedi tagamise, ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning veterinaarravimi kvaliteedi tagamiseks vajaliku kontrolli valdkonnas.

Esimese lõigu kohaselt nõutava praktilise töö kogemuse kestust võib vähendada ühe aasta võrra, kui ülikooliõpe kestab vähemalt viis aastat, ning pooleteise aasta võrra, kui ülikooliõpe kestab vähemalt kuus aastat.

4. Füüsilisest isikust tootmisloa omaja võib vastutada lõikes 1 osutatud pädeva isiku kohustuste täitmise eest, kui ta vastab lõigetes 2 ja 3 osutatud tingimustele.

5. Pädev asutus võib kehtestada asjakohased haldusmenetlused, et teha kindlaks, kas lõikes 1 osutatud pädev isik vastab lõigetes 2 ja 3 osutatud tingimustele.

6. Lõikes 1 osutatud pädev isik tagab, et iga veterinaarravimi partii on toodetud kooskõlas hea tootmistavaga ja kontrollitud vastavalt müügiloa tingimustele. Pädev isik koostab selle kohta kontrolliaruande. Kontrolliaruanne kehtib kõikjal liidus.

7. Kui veterinaarravimid on imporditud, tagab lõikes 1 osutatud pädev isik, et iga imporditud ravimipartii puhul on liidus tehtud vähemalt kõigi toimeainete täielik kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning kõik muud vajalikud kontrollid, millega tagatakse, et veterinaarravimi kvaliteet vastab müügiloa nõuetele ja et ravimipartii on toodetud kooskõlas hea tootmistavaga.

**▼B**

8. Lõikes 1 osutatud pädev isik peab arvestust iga vabasse ringlusse lastud ravimipartii kohta. Arvestust ajakohastatakse vastavalt tehtud toimingutele ning see jääb pädeva asutuse käsutusse vähemalt üheks aastaks pärast partii kõlblikkusaja lõppemist või vähemalt viieks aastaks alates dokumenteerimisest, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

9. Kui liidus toodetud veterinaarravimid eksporditakse ja imporditakse seejärel kolmandast riigist tagasi liitu, kohaldatakse lõiget 6.

10. Kui veterinaarravimid on imporditud kolmandatest riikidest, kellega liit on sõlminud kokkuleppe, et kohaldatakse hea tootmistava norme, mis on vähemalt samaväärsed artikli 93 lõike 2 kohaselt sätestatud normidega, ja kui tõendatakse, et käesoleva artikli lõikes 6 osutatud kontrollid on ekspordivas riigis tehtud, võib pädev isik koostada käesoleva artikli lõikes 6 osutatud kontrolliaruande ilma käesoleva artikli lõikes 7 osutatud kontrolle tegemata, välja arvatud juhul, kui importiva liikmesriigi pädev asutus on otsustanud teisiti.

*Artikkel 98***Veterinaarravimite tõendid**

1. Veterinaarravimite tootja või eksportija või selliseid ravimeid importiva kolmanda riigi asutuste taotlusel tõendab pädev asutus või amet, et:

- a) tootja on tootmisloa omaja;
  - b) tootjal on artiklis 94 osutatud hea tootmistava sertifikaat või
  - c) asjaomasele veterinaarravimile on antud müügiluba kõnealuses liikmesriigis või, kui taotlus esitati ametile, et asjaomasele veterinaarravimile on antud müügiluba tsentraliseeritud menetluses.
2. Tõendite väljaandmisel võtab pädev asutus või amet arvesse asjakohaseid kehtivaid halduskokkuleppeid selliste tõendite sisu ja vormi osas.

*VII PEATÜKK***TARNIMINE JA KASUTAMINE**

## 1. ja g u

**Hulgi müük***Artikkel 99***Hulgimüügiluba**

- 1. Veterinaarravimi hulgimüük toimub hulgimüügiloa alusel.
- 2. Hulgimüügiloa omaja asukoht peab olema liidus.

**▼B**

3. Hulgimüügiluba kehtib kõikjal liidus.
4. Liikmesriigid võivad otsustada, et väikese koguse veterinaarravimite tarnimise korral ühelt jaemüüjalt teisele samas liikmesriigis ei nõuta hulgimüügiloa olemasolu.
5. Erandina lõikest 1 ei nõuta tootmisloa omajalt, et tal oleks tootmisloaga hõlmatud veterinaarravimite jaoks hulgimüügiluba.
6. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu meetmed veterinaarravimite hea turustamistava kohta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 100***Hulgimüügiloa taotlemine ja andmise menetlus**

1. Hulgimüügiloa taotlus esitatakse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus on hulgimüüja tegutsemiskoht või tegutsemiskohad.
2. Taotleja tõendab taotluses, et täidetud on järgmised nõuded:
  - a) taotleja käsutuses on tehniliselt pädevad töötajad ja eelkõige vähemalt üks vastutav isik, kes vastab siseriiklikes õigusaktides sätestatud tingimustele;
  - b) taotlejal on sobivad ja piisavad ruumid, mis vastavad veterinaarravimite säilitamise ja käitlemise nõuetele, mille on kehtestanud asjaomane liikmesriik;
  - c) taotlejal on kava, millega tagatakse veterinaarravimi tõhus turult kõrvaldamine või tagasikutsumine vastavalt pädeva asutuse või komisjoni korraldusele või koostöös asjaomase veterinaarravimi tootjaga või müügiloa hoidjaga;
  - d) taotlejal on asjakohane arvestuse pidamise süsteem, millega tagatakse vastavus artiklis 101 sätestatud nõuetele;
  - e) taotleja on teinud avalduse selle kohta, et ta täidab artiklis 101 osutatud nõudeid.
3. Liikmesriigid kehtestavad hulgimüügiloa andmise ja selle andmisest keeldumise, selle peatamise, kehtetuks tunnistamise ja muutmise menetluse.
4. Lõikes 3 osutatud menetlused ei tohi kesta kauem kui 90 päeva alates, kui see on kohaldatav, päevast, mil pädev asutus saab taotluse kooskõlas siseriikliku õigusega.
5. Pädev asutus:
  - a) teavitab taotlejat hindamise tulemustest;

**▼B**

- b) annab hulgimüügiloa, keeldub selle andmisest või muudab, seda, ja
- c) kannab luba käsitleva asjakohase teabe artiklis 91 osutatud tootmise ja hulgimüügi andmebaasi.

*Artikkel 101***Hulgimüüjate kohustused**

1. Hulgimüüjad hangivad veterinaarravimeid üksnes tootmisloa omajatelt või teistelt hulgimüügiloa omajatelt.
2. Hulgimüüja tarnib veterinaarravimeid üksnes isikutele, kellel on lubatud liikmesriigis tegeleda jaemüügiga vastavalt artikli 103 lõikele 1, teistele veterinaarravimite hulgimüüjatele ja teistele isikutele või üksustele vastavalt siseriiklikule õigusele.
3. Hulgimüügiloa omaja käsutuses on alati vähemalt üks hulgimüügi eest vastutav isik.
4. Hulgimüüjad tagavad oma vastutuse piires veterinaarravimi nõuetekohase ja katkematu tarnimise isikutele, kellel on lubatud veterinaarravimeid tarnida kooskõlas artikli 103 lõikega 1, nii et loomatervise vajadused asjaomases liikmesriigis oleksid kaetud.
5. Hulgimüüja järgib veterinaarravimite head turustamistava, millele on osutatud artikli 99 lõikes 6.
6. Hulgimüüjad teavitavad viivitamata pädevat asutust ning asjakohasel juhul ravimi müügiloa hoidjat saadud või neile pakutavatest veterinaarravimitest, mille kohta nad teevad kindlaks, et need on võltsitud või mille puhul nad kahtlustavad, et tegemist on võltsitud ravimitega.
7. Hulgimüüja peab üksikasjalikku arvestust iga tehingu kohta, dokumenteerides vähemalt järgmised andmed:
  - a) tehingu kuupäev;
  - b) veterinaarravimi nimetus, sealhulgas asjakohasel viisil ravimvorm ja toimeainekogus;
  - c) partii number;
  - d) veterinaarravimi kõlblikkusaja lõppkuupäev;
  - e) saadud või tarnitud kogus, sealhulgas pakendi suurus ja pakendite arv;

**▼B**

f) ostu puhul tarnija ning müügi puhul saaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht.

8. Vähemalt kord aastas teeb hulгимүүгi lo o m a j a p õ h j a l i k u a u d i t i j a võrdleb sissetulnud ja väljaläinud veterinaarravimite koguseid veterinaarravimite tegeliku laoseisuga. Kõik avastatud lahknevused dokumenteeritakse. Kõnealused andmed on pädevale asutusele inspekteerimiseks kättesaadavad viie aasta jooksul.

*Artikkel 102***Veterinaarravimite paralleelkaubandus**

1. Veterinaarravimite paralleelkaubanduse puhul tagab hulгимүүгi j a , e t veterinaarravim, mida ta kavatseb hankida ühest liikmesriigist („lähteliikmesriik“) ja turustada teises liikmesriigis („sihtliikmesriik“), on ühist päritolu sihtliikmesriigis juba müügiloa saanud veterinaarravimiga. Veterinaarravimeid käsitatakse ühist päritolu omavatena, kui need vastavad kõigile järgmistele tingimustele:

a) neil on toimeainete ja abiainetete sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;

b) neil on sama ravimvorm;

c) neil on sama kliiniline teave ja keeluaeg, kui see on kehtestatud, ning

d) need on toodetud sama tootja poolt või litsentsiga tootja poolt vastavalt samale koostisele.

2. Lähteliikmesriigist saadud veterinaarravim peab vastama sihtliikmesriigi märgistuse- ja keelenõuetele.

3. Pädevad asutused kehtestavad veterinaarravimite paralleelkaubanduse haldusmenetlused ja veterinaarravimite paralleelkaubanduse taotluse heakskiitmise haldusmenetluse.

4. Sihtliikmesriigi pädevad asutused teevad artiklis 55 osutatud ravimite andmebaasis üldsusele kättesaadavaks loetelu veterinaarravimitest, millega kõnealuses liikmesriigis paralleelselt kaubeldakse.

5. Hulгимүүгi j a , k e s e i o l e müügiloa hoidja, teavitab müügiloa hoidjat ja lähteliikmesriigi pädevat asutust oma kavatsusest kaubelda paralleelselt veterinaarravimiga sihtliikmesriigis.

6. Hulгимүүгi j a , k e s k a v a t s e b kaubelda paralleelselt veterinaarravimiga sihtliikmesriigis, peab täitma vähemalt järgmisi kohustusi:

a) esitama deklaratsiooni sihtliikmesriigi pädevale asutusele ja võtma asjakohased meetmed tagamaks, et lähteliikmesriigi hulгимүүгi j a , t e a v i t a b t e d a k õ i g i s t r a v i m i o h u t u s e j ä r e l e v a l v e g a s e o t u d k ü s i m u s t e s t ;

**▼B**

- b) teavitab sihtliikmesriigi müügiloa hoidjat veterinaarravimist, mida kavatsetakse hankida lähteliikmesriigist ja turule lasta sihtliikmesriigis vähemalt üks kuu enne pädevale asutusele kõnealuse veterinaarravimi paralleelkaubanduse taotluse esitamist;
- c) esitab sihtliikmesriigi pädevale asutusele kirjaliku deklaratsiooni selle kohta, et sihtliikmesriigi müügiloa hoidjat on teavitatud vastavalt punktile b, ja esitab kõnealuse teatise koopia;
- d) ei kauple veterinaarravimiga, mis on kvaliteedi, ohutuse või efektiivsusega seotud põhjustel lähte- või sihtliikmesriigi turult tagasi kutsutud;
- e) kogub teateid arvatavate kõrvalnähtude kohta ja edastab need selle paralleelselt kaubeldava veterinaarravimi müügiloa hoidjale.

7. Lõikes 4 osutatud loetelule lisatakse järgmine teave kõikide veterinaarravimite kohta:

- a) veterinaarravimi nimetus;
- b) toimeained;
- c) ravimvormid;
- d) veterinaarravimi liigitus sihtliikmesriigis;
- e) veterinaarravimi müügiloa number lähteliikmesriigis;
- f) veterinaarravimi müügiloa number sihtliikmesriigis;
- g) lähteliikmesriigi hulгимүüja ja sihtliikmesriigi hulгимүüja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht.

8. Käesolevat artiklit ei kohaldata tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite suhtes.

2 . j a g u

**J a e m ü ü k**

*Artikkel 103*

**Veterinaarravimite jaemüük ja arvestuse pidamine**

1. Veterinaarravimite jaemüügi normid määratakse kindlaks siseriiklikes õigusaktides, kui käesolevas määruses ei ole sätestatud teisiti.
2. Ilma et see piiraks artikli 99 lõike 4 kohaldamist, hangivad veterinaarravimite jaemüüjad veterinaarravimeid üksnes hulгимүügiloo omajatelt.
3. Veterinaarravimite jaemüüja peab üksikasjalikku arvestust iga artikli 34 kohaselt veterinaarretsepti nõudva veterinaarravimit käsitleva tehingu kohta, mis sisaldab järgmisi andmeid:

**▼B**

- a) tehingu kuupäev;
- b) veterinaarravimi nimetus, sealhulgas asjakohasel viisil ravimvorm ja toimeainekogus;
- c) partiinumber;
- d) saadud või tarnitud kogus;
- e) ostu puhul tarnija ning müügi puhul saaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- f) ravimi määranud veterinaararsti nimi ja kontaktandmed ning asjakohasel juhul veterinaarretsepti koopia;
- g) müügiloa number.

4. Kui liikmesriigid peavad seda vajalikuks, võivad nad nõuda, et jaemüüjad peaks üksikasjalikku arvestust tehingute kohta kõigi selliste veterinaarravimitega, mille puhul ei ole veterinaarretsept nõutav.

5. Vähemalt kord aastas teeb jaemüüja põhjaliku auditi ja võrdleb sissetulnud ja väljaläinud veterinaarravimite koguseid veterinaarravimite tegeliku laosisuga. Kõik avastatud lahknevused dokumenteeritakse. Põhjaliku auditi tulemused ja käesoleva artikli lõikes 3 osutatud andmed on pädevale asutusele artikli 123 kohaseks inspekteerimiseks kättesaadavad vähemalt viie aasta jooksul.

6. Liikmesriigid võivad rahva- ja loomatervise või keskkonna kaitse eesmärgil kehtestada oma territooriumil veterinaarravimite jaemüügile tingimusi, mis on kooskõlas liidu õigusega, proportsionaalsed ja mitte-diskrimineerivad.

*Artikkel 104***Veterinaarravimite jaemüük kaugmüügi teel**

1. Isik, kellel on lubatud tarnida veterinaarravimeid vastavalt käesoleva määruse artikli 103 lõikele 1, võib pakkuda veterinaarravimeid Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis (EL) 2015/1535 (7) määratletud infoühiskonna teenuste vahendusel liidus asuvale füüsilisele või juriidilisele isikule tingimusel, et nende veterinaarravimite puhul ei ole käesoleva määruse artikli 34 kohaselt nõutav veterinaarretsept ja et need veterinaarravimid vastavad käesoleva määruse nõuetele ja selle liikmesriigi kohaldatavale õigusele, kus toimub veterinaarravimite jaemüük.

(7) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 9. septembri 2015. aasta direktiiv (EL) 2015/1535, millega nähakse ette tehnilistest eeskirjadest ning infoühiskonna teenuste eeskirjadest teatamise kord (ELT L 241, 17.9.2015, lk 1).

**▼B**

2. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 võivad liikmesriigid lubada isikutel, kellel on lubatud tarnida veterinaarravimeid vastavalt artikli 103 lõikele 1, pakkuda artikli 34 kohaselt veterinaarretsepti alusel väljastatavaid veterinaarravimeid infoühiskonna teenuste vahendusel, tingimusel et liikmesriik on näinud sellise tarne jaoks ette turvalise süsteemi. Luba antakse üksnes asjaomase liikmesriigi territooriumil asukohta omavatele isikutele ja tarnimine võib toimuda üksnes kõnealuse liikmesriigi territooriumil.

3. Lõikes 2 osutatud liikmesriik tagab, et kehtestatud on kohandatud meetmed, mille abil tagada, et infoühiskonna teenuste vahendusel toimuva tarne puhul järgitakse veterinaarretseptiga seotud nõudeid, ning ta teavitab komisjoni ja teisi liikmesriike, kui ta kasutab lõikes 2 osutatud erandit, ja teeb vajaduse korral koostööd komisjoni ja teiste liikmesriikidega, et vältida sellise tarne soovimatuid tagajärgi. Liikmesriigid kehtestavad normid asjakohaste karistuste kohta, et tagada vastu võetud siseriiklike normide järgimine, sealhulgas selliste lubade kehtetuks tunnistamise normid.

4. Käesoleva artikli lõigetes 1 ja 2 osutatud isikuid ja tegevusi kontrollib vastavalt artiklile 123 jaemüüja asukohaliikmesriigi pädev asutus.

5. Lisaks Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2000/31/EÜ<sup>(8)</sup> artiklis 6 sätestatud teabenõuetele esitavad infoühiskonna teenuste vahendusel veterinaarravimeid pakkuvad jaemüüjad vähemalt järgmise teabe:

- a) veterinaarravimeid pakkuva jaemüüja asukohaliikmesriigi pädeva asutuse kontaktandmed;
- b) hüperlink jaemüüja asukohaliikmesriigi veebisaidile, mis on loodud vastavalt käesoleva artikli lõikele 8;
- c) käesoleva artikli lõike 6 kohaselt kehtestatud ühine logo, mis esitatakse selgelt veebisaidi igal lehel, mis on seotud veterinaarravimite pakumisega kaugmüügi teel; logo sisaldab hüperlinki asjaomast jaemüüjat käsitlevale kandeale loa saanud jaemüüjate loetelus, millele on osutatud käesoleva artikli lõike 8 punktis c.

6. Komisjon kehtestab lõike 7 alusel kõikjal liidus äratuntava ühise logo, mis võimaldab kindlaks teha kaugmüügi teel veterinaarravimeid pakkuva isiku asukohaliikmesriigi. Logo esitatakse selgelt igal veebisaidil, kus pakutakse veterinaarravimeid kaugmüügi teel.

7. Komisjon kehtestab käesoleva artikli lõikes 6 osutatud ühise logo kujunduse rakendusaktidega. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

<sup>(8)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 8. juuni 2000. aasta direktiiv 2000/31/EÜ infoühiskonna teenuste teatavate õiguslike aspektide, eriti elektroonilise kaubanduse kohta siseturul (direktiiv elektroonilise kaubanduse kohta) (EÜT L 178, 17.7.2000, lk 1).

**▼B**

8. Iga liikmesriik loob veterinaarravimite kaugmüüki käsitleva veebisaidi, millel esitatakse vähemalt järgmine teave:

- a) teave liikmesriigi õiguse kohta, mida kohaldatakse infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügi teel veterinaarravimite pakkumise suhtes, mis toimub kooskõlas lõigetega 1 ja 2, sealhulgas teave selle kohta, et tarnitavate veterinaarravimite liigitus võib liikmesriigi erineda;
- b) teave ühise logo kohta;
- c) liikmesriigis asukohta omavate jaemüüjate loetelu, kellel on luba pakkuda veterinaarravimeid infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügi teel vastavalt lõigetele 1 ja 2, ning nende jaemüüjate veebisaitide aadressid.

9. Amet loob veebisaidi, millel esitatakse teave ühise logo kohta. Ameti veebisaidil märgitakse selgelt, et iga liikmesriigi veebisaidil on teave nende isikute kohta, kellel on luba pakkuda asjaomases liikmesriigis infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügi teel veterinaarravimeid.

10. Liikmesriigid võivad kehtestada rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatud tingimusi nende territooriumil toimuva jaemüügi suhtes, mille puhul veterinaarravimeid pakutakse kaugmüügi teel infoühiskonna teenuste vahendusel.

11. Liikmesriigi loodud veebisaidil on hüperlink ameti veebisaidile, mis on loodud vastavalt lõikele 9.

#### *Artikkel 105*

#### **Veterinaarretsept**

1. Veterinaarretsept mikroobivastasele ravimile metafülaktika eesmärgil väljastatakse üksnes pärast seda, kui veterinaararst on diagnoosinud nakkushaiguse.

2. Veterinaararst peab olema võimeline põhjendama mikroobivastase ravimi väljakirjutamist, eriti metafülaktika ja profülaktika eesmärgil.

3. Veterinaarretsept väljastatakse üksnes pärast veterinaararsti tehtud looma või loomarühma kliinilist läbivaatust või muud nõuetekohast tervise seisundi hindamist.

4. Erandina artikli 4 punktist 33 ja käesoleva artikli lõikest 3 võib liikmesriik lubada, et veterinaarretsepti väljastab veterinaararsti asemel käesoleva määruse jõustumise ajal kohaldatava siseriikliku õiguse kohaselt selleks õigust omav muu kutseala esindaja. Sellised retseptid kehtivad üksnes kõnealuses liikmesriigis ning neid ei väljastata mikroobivastastele ainetele ja muudele veterinaarravimitele, mille väljakirjutamiseks on vaja veterinaararsti diagnoosi.

Veterinaarretseptide suhtes, mille on veterinaararsti asemel väljastanud muu kutseala esindaja, kohaldatakse käesoleva artikli lõikeid 5, 6, 8, 9 ja 11 *mutatis mutandis* põhimõttel.

**▼B**

5. Veterinaarretsept sisaldab vähemalt järgmisi üksikasju:
  - a) ravitava looma või loomarühma identifitseerimisandmed;
  - b) looma omaniku või pidaja täielik nimi ja kontaktandmed;
  - c) väljakirjutamise kuupäev;
  - d) veterinaararsti täielik nimi ja kontaktandmed, sealhulgas kutsetegevuse loa number, kui see on olemas;
  - e) veterinaararsti allkiri või samaväärne elektrooniline identifitseerimistunnus;
  - f) väljakirjutatud ravimi nimetus, sealhulgas selle toimeained;
  - g) ravimvorm ja toimeainekogus;
  - h) väljakirjutatud kogus või pakendite arv, sealhulgas pakendi suurus;
  - i) annustamine;
  - j) toiduloomade puhul keeluaeg, isegi kui see on null;
  - k) hoiatused, mida on vaja, et tagada nõuetekohane kasutamine, sealhulgas mikroobivastaste ainete vastutustundlik kasutamine;
  - l) kui ravim on välja kirjutatud kooskõlas artiklitega 112, 113 ja 114, siis sellekohane avaldus;
  - m) kui ravim on välja kirjutatud kooskõlas artikli 107 lõigetega 3 ja 4, siis sellekohane avaldus.
6. Väljakirjutatud ravimi kogus piirdub asjaomaseks raviks vajaliku kogusega. Mikroobivastaseid aineid kirjutatakse metafülaktika või profülaktika eesmärgil välja üksnes piiratud ajaks, et katta riskiperiood.
7. Lõike 3 kohaselt välja kirjutatud veterinaarretsept kehtib kõikjal liidus.
8. Komisjon võib rakendusaktidega kehtestada käesoleva artikli lõikes 5 sätestatud nõuete täitmiseks näidisvormi. Näidisvorm tehakse kättesaadavaks ka elektroonilises versioonis. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.
9. Väljakirjutatud veterinaarravimit tarnitakse vastavalt kohaldatavale siseriiklikule õigusele.
10. Mikroobivastase ravimi retsept kehtib viis päeva alates selle väljastamise kuupäevast.
11. Lisaks käesolevas artiklis sätestatud nõuetele võivad liikmesriigid sätestada veterinaararstidele arvestuse pidamise normid veterinaarretseptide väljastamise kohta.

**▼B**

12. Olenemata artiklist 34 võib veterinaararst isiklikult loomale manustada kõnealuse artikli kohaselt veterinaarretsepti alusel väljastatavat veterinaarravimit ilma veterinaarretseptita, kui kohaldatava siseriikliku õigusega ei ole ette nähtud teisiti. Veterinaararst peab arvestust ilma retseptita isiklikult loomale manustamise kohta vastavalt kohaldatavale siseriiklikule õigusele.

## 3 . j a g u

**K a s u t a m i n e***Artikkel 106***Ravimite kasutamine**

1. Veterinaarravimeid kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele.
2. Veterinaarravimite kasutamine käesoleva jao kohaselt ei piira määruse (EL) 2016/429 artiklite 46 ja 47 kohaldamist.
3. Liikmesriik võib kehtestada artiklite 110–114 ja 116 rakendamiseks vajaliku menetluse.
4. Liikmesriigid võivad nõuetekohaselt põhjendatud juhtudel otsustada, et veterinaarravimit tohib loomale manustada üksnes veterinaararst.
5. Artikli 2 lõikes 3 osutatud inaktiveeritud immunoloogilisi veterinaarravimeid kasutatakse selles osutatud loomadel üksnes erakorralistel asjaoludel, veterinaarretsepti alusel ja juhul, kui sihtloomaliigi ja näidustuse puhul ei ole lubatud kasutada ühtegi immunoloogilist veterinaarravimit.
6. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastavalt vajadusele vastu delegeeritud õigusakte käesoleva artikli täiendamiseks, milles sätestatakse normid asjakohaste meetmete kohta, et tagada suu kaudu manustatavate veterinaarravimite tõhus ja ohutu kasutamine muu kui ravimisööda kaudu, näiteks joogivee segamine veterinaarravimiga või veterinaarravimi käsitsi segamine söödaga, mida loomapidaja manustab toiduloomadele. Kõnealuste delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel võtab komisjon arvesse ameti teaduslikke nõuandeid.

*Artikkel 107***Mikroobivastaste ravimite kasutamine**

1. Mikroobivastaseid ravimeid ei tohi kasutada rutiinselt ega selleks, et korvata puudulikku hügieeni, küündimatut loomakasvatust, kehva hooldamist või põllumajandusettevõtte halba juhtimist.
2. Mikroobivastaseid ravimeid ei tohi kasutada loomadel kasvu soodustamiseks ega tootlikkuse suurendamiseks.

**▼B**

3. Mikroobivastaseid ravimeid tohib kasutada profülaktikaks üksnes erandjuhtudel, üksiku looma või piiratud arvu loomade raviks, kui nakatumise või nakkushaiguse risk on väga suur ja tagajärjed võivad olla tõsised.

Neil juhtudel tuleb antibiootiliste ravimite kasutamisel profülaktikaks piirduda üksnes nende manustamisega üksikule loomale esimeses lõigus sätestatud tingimustel.

4. Mikroobivastaseid ravimeid tohib kasutada metafülaktikaks üksnes juhul, kui nakatumise või nakkushaiguse leviku risk on loomarühma puhul suur ja muud asjakohased alternatiivid puuduvad. Liikmesriigid võivad anda juhiseid muude asjakohaste alternatiivide kohta ning toetavad aktiivselt selliste suuniste väljatöötamist ja kohaldamist, mis edendavad metafülaktikaga seotud riskiteguritest arusaamist ja sisaldavad selle alustamise kriteeriume.

5. Artikli 37 lõikes 5 osutatud määratud mikroobivastaseid aineid sisaldavaid ravimeid ei tohi vastavalt artiklitele 112, 113 ja 114 kasutada.

6. Komisjon võib ameti teaduslikke nõuandeid arvesse võttes kehtestada rakendusaktidega mikroobivastaste ainete loetelu, mida:

- a) ei tohi vastavalt artiklitele 112, 113 ja 114 kasutada või
- b) tohib vastavalt artiklitele 112, 113 ja 114 kasutada üksnes teatavatel tingimustel.

Kõnealuste rakendusaktide vastuvõtmisel võtab komisjon arvesse järgmisi kriteeriume:

- a) riskid looma- või rahvatervisele, kui mikroobivastast ainet kasutatakse vastavalt artiklitele 112, 113 ja 114;
- b) risk looma- või rahvatervisele mikroobide resistentsuse tekke korral;
- c) loomade jaoks muu sobiva ravi kättesaadavus;
- d) inimeste jaoks muu sobiva mikroobivastase ravi kättesaadavus;
- e) mõju vesiviljelusele ja põllumajandusele, kui asjaomase tervisesesundiga looma ei ravita.

Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

7. Liikmesriik võib oma territooriumil teatavate mikroobivastaste ainete kasutamist loomadel täiendavalt piirata või keelata, kui mikroobivastaste ainete manustamine loomadele on vastuolus mikroobivastaste ainete vastutustundlikku kasutamist käsitleva riikliku poliitika rakendamisega.

8. Liikmesriigi poolt lõike 7 alusel vastu võetud meetmed peavad olema proportsionaalsed ja põhjendatud.

9. Liikmesriigid teatavad komisjonile kõikidest lõike 7 alusel võetud meetmest.

**▼B***Artikkel 108***Toiduloomade omanike ja pidajate poolt arvestuse pidamine**

1. Toiduloomade omanik või kui omanik ise loomi ei pea, siis toiduloomade pidaja peab arvestust ravimite kasutamise kohta toiduloomadel ja asjakohasel juhul hoiab alles veterinaarretsepti koopia.
2. Lõikes 1 osutatud arvestus hõlmab järgmisi andmeid:
  - a) ravimi loomadele esmase manustamise kuupäev;
  - b) ravimi nimetus;
  - c) manustatud ravimi kogus;
  - d) tarnija nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
  - e) tõendid kasutatavate ravimite omandamise kohta;
  - f) ravitud looma või loomarühma identifitseerimisandmed;
  - g) asjakohasel juhul ravimi välja kirjutanud veterinaararsti nimi ja kontaktandmed;
  - h) keeluaeg, isegi kui see on null;
  - i) ravi kestus.
3. Kui käesoleva artikli lõike 2 kohaselt arvestusse kantavad andmed on esitatud veterinaarretsepti koopias, põllumajandusettevõttes peetavas arvestuses või artikli 8 lõikes 4 osutatud hobuslase kogu eluea jooksul kehtivas identifitseerimisdokumendis juba olemas, ei ole vaja nende kohta eraldi arvestust pidada.
4. Liikmesriigid võivad kehtestada toiduloomade omanike ja pidajate poolsele arvestuse pidamisele lisanõuded.
5. Arvestuses sisalduv teave on pädevale asutusele artikli 123 kohaselt inspekteerimiseks kättesaadav vähemalt viie aasta jooksul.

*Artikkel 109***Arvestuse pidamise kohustus hobuslaste puhul**

1. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva määruse täiendamiseks artikli 112 lõike 4 ja artikli 115 lõike 5 kohaldamiseks vajaliku teabe sisu ja vormi osas, mis peab sisalduma artikli 8 lõikes 4 osutatud kogu eluea jooksul kehtivas identifitseerimisdokumendis.
2. Komisjon võtab vastu rakendusaktid, millega kehtestatakse näidismvormid teabele, mis on vajalik artikli 112 lõike 4 ja artikli 115 lõike 5 kohaldamiseks ning mis peab sisalduma artikli 8 lõikes 4 osutatud kogu eluea jooksul kehtivas identifitseerimisdokumendis. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.



*Artikkel 110*

**Immunoloogiliste veterinaarravimite kasutamine**

1. Pädev asutus võib kooskõlas kohaldatava siseriikliku õigusega keelata immunoloogiliste veterinaarravimite tootmise, impordi, turustamise, omamise, müügi, tarnimise ja kasutamise oma territooriumil või osal sellest, kui on täidetud vähemalt üks järgmistest tingimustest:

- a) ravimi manustamine loomadele võib segada loomahaiguste diagnoosimise, tõrje või likvideerimise riikliku programmi rakendamist;
- b) ravimi manustamine loomadele võib raskendada ravitavates elusloomades haiguse puudumise tõendamist või põhjustada neilt saadavate toiduainete või muude saaduste saastust;
- c) haigustekitajate tüve, mille suhtes ravim peab immuunsuse tekitama, asjaomasel territooriumil geograafilise leviku mõttes üldiselt ei esine.

2. Erandina käesoleva määruse artikli 106 lõikest 1 ning käesoleva määruse artiklis 116 osutatud veterinaarravimi puudumise korral võib pädev asutus lubada määruse (EL) 2016/429 artiklis 5 osutatud loetellu kantud taudide puhangu või kõnealuse määruse artiklis 6 osutatud esilekerkiva taudi korral kasutada immunoloogilist veterinaarravimit, millel liidus müügiluba puudub.

3. Erandina käesoleva määruse artikli 106 lõikest 1 võib pädev asutus juhul, kui immunoloogilisele veterinaarravimile on liidus müügiluba antud, kuid see ei ole enam kättesaadav sellise haiguse raviks, millele ei ole osutatud määruse (EL) 2016/429 artiklis 5 või 6, kuid mis liidus juba esineb, võimaldada selliste immunoloogiliste veterinaarravimite kasutamist, millel liidus müügiluba puudub, loomatervise, loomade heaolu ja rahvatervise huvides iga juhtumi puhul eraldi.

4. Pädev asutus teavitab komisjoni viivitamata, kui kohaldatakse lõikeid 1, 2 ja 3, koos teabega kõnealuste lõigete rakendamisel kehtestatud tingimuste kohta.

5. Kui loom eksporditakse kolmandasse riiki ja talle laienevad seetõttu kolmanda riigi teatavad siduvad tervisenormid, võib pädev asutus lubada üksnes asjaomase looma puhul immunoloogilise veterinaarravimi kasutamist, mida asjaomases liikmesriigis müügiluba ei kata, ent mille kasutamine on lubatud selles kolmandas riigis, kuhu loom eksporditakse.

*Artikkel 111*

**Veterinaarravimite kasutamine veterinaarstide poolt, kes osutavad teenuseid teistes liikmesriikides**

1. Veterinaararst, kes osutab teenuseid muus kui oma asukohaliikmesriigis („vastuvõttev liikmesriik“), tohib omada ja tema hoole all olevatele loomadele või loomarühmadele manustada veterinaarravimeid,

**▼B**

millel vastuvõttvas liikmesriigis müügiluba puudub, koguses, mis on veterinaararsti poolt väljakirjutatud raviks vajalik, kui on täidetud järgmised tingimused:

- a) loomadele manustatava veterinaarravimi müügiloa on andnud veterinaararsti asukohaliikmesriigi pädev asutus või komisjon;
- b) veterinaararst transpordib asjaomaseid veterinaarravimeid nende originaalpakendis;
- c) veterinaararst järgib vastuvõttvas liikmesriigis kohaldatavat head veterinaartava;
- d) veterinaararst kehtestab kasutatava veterinaarravimi märgistusel või pakendi infolehel märgitud keeluaaja;
- e) veterinaararst ei müü veterinaarravimit vastuvõttvas liikmesriigis ravitavate loomade omanikule või pidajale, välja arvatud juhul, kui see on lubatud vastuvõttva liikmesriigi normidega.

2. Lõiget 1 ei kohaldata immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, välja arvatud toksiinide ja seerumite puhul.

*Artikkel 112*

**Ravimite kasutamine muudel kui toiduloomadel juhtudel, mida müügiloa tingimused ei hõlma**

1. Kui liikmesriigis ei ole ühtegi müügiloa veterinaarravimit muu kui toidulooma liigi näidustuse jaoks, võib vastutav veterinaararst erandina artikli 106 lõikest 1 oma otsesel isiklikul vastutusel ning eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida asjaomast looma järgmise ravimiga:

- a) veterinaarravim, millele on käesoleva määruse kohaselt antud müügiluba asjaomases liikmesriigis või muus liikmesriigis sama või muud liiki looma sama või muu näidustuse jaoks;
- b) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a osutatud veterinaarravimit, siis inimtervishoius kasutatav ravim, millele on antud müügiluba direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt;
- c) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a või b osutatud ravimit, siis veterinaarravim, mis on valmistatud ekstemporaalselt veterinaarretsepti tingimuste kohaselt.

**▼B**

2. Välja arvatud immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, kui ükski ravim ei ole kättesaadav, nagu on osutatud lõikes 1, võib vastutav veterinaararst oma otsesel vastutusel ja eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida muud kui toidulooma veterinaarravimiga, mis on saanud kolmandas riigis müügiloa sama loomaliigi ja sama näidustuse jaoks.

3. Veterinaararst võib manustada ravimit loomale isiklikult või lubada seda teha teisel isikul veterinaararsti vastutusel kooskõlas sise-riiklike õigusnormidega.

4. Käesolevat artiklit kohaldatakse ka hobuslaste hulka kuuluva looma ravimisel veterinaararsti poolt, tingimusel et artikli 8 lõikes 4 osutatud kogu eluea jooksul kehtivas identifitseerimisdokumendis kinnitatakse, et loom ei kuulu tapmisele inimtarbimise eesmärgil.

5. Käesolevat artiklit kohaldatakse ka juhul, kui müügiloaga veterinaarravim ei ole asjaomases liikmesriigis kättesaadav.

*Artikkel 113***Ravimite kasutamine toiduks kasutatavatel maismaaloomadel juhtudel, mida müügiloa tingimused ei hõlma**

1. Kui liikmesriigis ei ole ühtegi müügiloaga veterinaarravimit toiduks kasutatava maismaalooma liigi näidustuse jaoks, võib vastutav veterinaararst erandina artikli 106 lõikest 1 oma otsesel isiklikul vastutusel ning eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida asjaomast looma järgmise ravimiga:

- a) veterinaarravim, millele on käesoleva määruse kohaselt antud müügiluba asjaomases liikmesriigis või muus liikmesriigis sama või muud liiki toiduks kasutatava maismaalooma sama või muu näidustuse jaoks;
- b) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a osutatud veterinaarravimit, siis veterinaarravim, millele on asjaomases liikmesriigis antud käesoleva määruse kohaselt müügiluba muu kui toidulooma liigi sama näidustuse jaoks;
- c) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktides a ja b osutatud veterinaarravimit, siis inimtervishoius kasutatav ravim, millele on antud müügiluba direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt, või
- d) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktides a, b ja c osutatud ravimit, siis veterinaarravim, mis on valmistatud ekstemporaalselt veterinaarretsepti tingimuste kohaselt.

2. Välja arvatud immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, kui ükski lõikes 1 osutatud ravim ei ole kättesaadav, võib vastutav veterinaararst oma otsesel isiklikul vastutusel ja eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida toiduks kasutatavat maismaalooma veterinaarravimiga, mis on saanud kolmandas riigis müügiloa sama loomaliigi ja sama näidustuse jaoks.

**▼B**

3. Veterinaararst võib manustada ravimit loomale isiklikult või lubada seda teha teisel isikul veterinaararsti vastutusel kooskõlas siseriiklike õigusnormidega.

4. Käesoleva artikli lõigete 1 ja 2 kohaselt kasutatavates ravimites sisalduvad farmakoloogilised toimeained peavad olema lubatud vastavalt määrusele (EÜ) nr 470/2009 ja selle alusel vastu võetud õigusaktidele.

5. Käesolevat artiklit kohaldatakse ka juhul, kui müügi- või loomaarst ei ole asjaomases liikmesriigis kättesaadav.

*Artikkel 114***Ravimite kasutamine toiduks kasutatavatel veeloomadel**

1. Kui liikmesriigis ei ole müügi- või loomaarst veterinaarravimit toiduks kasutatava veelooma liigi näidustuse jaoks, võib vastutav veterinaararst erandina artikli 106 lõikest 1 oma otsesel isiklikul vastutusel ning eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida asjaomast looma järgmise ravimiga:

- a) veterinaarravim, millele on käesoleva määruse kohaselt antud müügi- luba asjaomases või muus liikmesriigis sama või muud liiki toiduks kasutatava veelooma sama või muu näidustuse jaoks;
- b) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a osutatud veterinaarravimit, siis asjaomases liikmesriigis või teises liikmesriigis käesoleva määruse kohaselt antud müügi- või loomaarst veterinaarravim, mida kasutatakse toiduks kasutatavatel maismaaloomadel ning mis sisaldab lõike 3 kohaselt koostatud loetelus nimetatud ainet;
- c) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a või b osutatud veterinaarravimit, siis direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt antud müügi- või loomaarst inimeste jaoks kasutatav ravim, mis sisaldab käesoleva artikli lõike 3 kohaselt koostatud loetelus nimetatud aineid, või
- d) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a, b või c osutatud ravimit, siis veterinaarravim, mis on valmistatud ajutiselt veterinaarretsepti tingimuste kohaselt.

2. Erandina lõike 1 punktide b ja c ning kuni lõikes 3 osutatud loetelu kehtestamiseni võib vastutav veterinaararst oma otsesel isiklikul vastutusel ning eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida konkreetse ettevõtte toiduks kasutatavaid veeloomi järgmise ravimiga:

- a) veterinaarravim, millele on käesoleva määruse kohaselt antud müügi- luba asjaomases liikmesriigis või muus liikmesriigis kasutamiseks toiduks kasutatavatel maismaaloomadel;
- b) kui ei ole ühtegi käesoleva lõike punktis a osutatud veterinaarravimit, siis inimeste jaoks kasutatav ravim, millele on antud müügi- luba direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt.

**▼B**

3. Komisjon kehtestab rakendusaktidega hiljemalt viie aasta jooksul alates 28. jaanuarist 2022 loetelu ainetest, mida kasutatakse liidus müügiloa saanud veterinaarravimites, mis on ette nähtud kasutamiseks toiduks kasutatavatel maismaaloomadel, või ainetest, mis sisalduvad liidus inimtervishoius kasutatavates ravimites, millele on antud müügiluba direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt, mida võib kasutada toiduks kasutatavatel veeloomadel kooskõlas käesoleva artikli lõikega 1. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

Komisjon võtab kõnealuste rakendusaktide vastuvõtmisel arvesse järgmisi kriteeriume:

- a) riskid keskkonnale, kui kõneluste ainetega ravitakse toiduks kasutatavaid veeloomi;
- b) mõju looma- ja rahvatervisele, kui mõjutatud toiduks kasutatavad veeloomad ei või saada artikli 107 lõike 6 kohaselt loetletud mikroobivastaseid aineid;
- c) muude ravimite, ravimeetodite või ennetus- või ravimeetmete kättesaadavus või puudumine teatavate toiduks kasutatavate veeloomade haiguste raviks või näidustustel.

4. Välja arvatud immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, kui ükski ravim ei ole kättesaadav, nagu on osutatud lõigetes 1 ja 2, võib vastutav veterinaararst oma otsesel isiklikul vastutusel ja eelkõige lubamatute kannatuste vältimiseks erandkorras ravida toiduks kasutatavat veelooma veterinaarravimiga, mis on saanud kolmandas riigis müügiloa sama loomaliigi ja sama näidustuse jaoks.

5. Veterinaararst võib manustada ravimit loomale isiklikult või lubada seda teha teisel isikul veterinaararsti vastutusel kooskõlas siseriiklike õigusnormidega.

6. Kooskõlas käesoleva artikli lõigetega 1, 2 ja 4 kasutatavas ravimis sisalduvad farmakoloogilised toimeained peavad olema lubatud vastavalt määrusele (EÜ) nr 470/2009 ja selle alusel vastu võetud õigusaktidele.

7. Käesolevat artiklit kohaldatakse ka juhul, kui müügiloaga veterinaarravim ei ole asjaomases liikmesriigis kättesaadav.

#### *Artikkel 115*

#### **Keeluaeg ravimite kasutamisel toiduloomadel juhtudel, mida müügiloa tingimused ei hõlma**

1. Artiklite 113 ja 114 kohaldamisel, välja arvatud juhul, kui kasutatava ravimi puhul on keeluaeg asjaomase loomaliigi jaoks esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes, kehtestab veterinaararst keeluaega vastavalt järgmistele kriteeriumidele:

- a) toiduloomadest imetajate ning kodulindude ja vangistuses peetavate uluklindude puhul liha ja rupsi jaoks on keeluaeg vähemalt:

**▼B**

- i) ravimi omaduste kokkuvõttes liha ja rupsi puhul esitatud keeluaegadest pikim, korrutatuna koefitsiendiga 1,5;
  - ii) 28 päeva, kui ravimi müügiluba ei näe ette kasutamist toiduloomadel;
  - iii) üks päev, kui ravimi keeluaeg on null ja seda kasutatakse muul kui müügiloo ettenähtud sihtliigi sugukonna loomal;
- b) inimtoiduks ette nähtud piima andvate loomade piima puhul on keeluaeg vähemalt:
- i) ravimi omaduste kokkuvõttes kõigi loomade piima puhul esitatud keeluaegadest pikim, korrutatuna koefitsiendiga 1,5;
  - ii) seitse päeva, kui ravimi müügiluba ei näe ette kasutamist inimtoiduks ette nähtud piima andvatel loomadel;
  - iii) üks päev, kui ravimi keeluaeg on null;
- c) inimtoiduks ette nähtud mune andvate loomade puhul on keeluaeg vähemalt:
- i) ravimi omaduste kokkuvõttes kõigi loomade munade puhul esitatud keeluaegadest pikim, korrutatuna koefitsiendiga 1,5;
  - ii) 10 päeva, kui ravimi müügiluba ei näe ette kasutamist loomadel, kellelt saadakse inimtoiduks ette nähtud mune;
- d) inimtoiduks ette nähtud liha andvate veeloomade puhul on keeluaeg vähemalt:
- i) ravimi omaduste kokkuvõttes kõigi veeloomade liikide puhul märgitud keeluaegadest pikim, korrutatuna koefitsiendiga 1,5 ja väljendatuna kraadpäevade arvuna;
  - ii) ravimi omaduste kokkuvõttes kõigi toiduks kasutatavate maismaaloomade puhul märgitud keeluaegadest pikim, korrutatuna koefitsiendiga 50 ja väljendatuna kraadpäevade arvuna, kuid mitte rohkem kui 500 kraadpäeva, kui ravimi müügiluba näeb ette kasutamist toiduloomadel;
  - iii) 500 kraadpäeva, kui ravimi müügiluba ei näe ette kasutamist toiduloomadel;
  - iv) 25 kraadpäeva, kui kõikide loomaliikide puhul on pikim keeluaeg null.

**▼B**

2. Kui lõike 1 punkti a alapunkti i, punkti b alapunkti i, punkti c alapunkti i, punkti d alapunktide i ja ii kohase keeluaaja arvutamisel saadakse tulemuseks päevaosa, ümardatakse keeluaeg lähima päevade arvuni.
3. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva artikli muutmiseks, muutes selle lõigetes 1 ja 4 sätestatud norme uutest teaduslikest tõenditest lähtuvalt.
4. Mesilaste jaoks kehtestab veterinaararst kohase keeluaaja, hinnates iga mesitaru olukorda eraldi, eelkõige jääkide esinemise riski mee või muude mesitarudest saadavate inimtoiduks ette nähtud toiduainete puhul.
5. Erandina artikli 113 lõigetest 1 ja 4 kehtestab komisjon rakendusaktidega hobuslaste raviks oluliste ainete või selliste ainete loetelu, mis toovad hobuslaste muude ravivõimalustega võrreldes täiendavat kliinilist kasu ja mille puhul hobuslastega seotud keeluaeg on kuus kuud. Nimeetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

*Artikkel 116***Tervisealane olukord**

Erandina artikli 106 lõikest 1 võib pädev asutus lubada oma territooriumil kasutada veterinaarravimeid, millel asjaomases liikmesriigis müügiluba puudub, kui seda nõuab looma- või rahvatervise olukord ning kõnealustele veterinaarravimitele on antud müügiload muus liikmesriigis.

*Artikkel 117***Veterinaarravimite jäätmete kogumine ja kõrvaldamine**

Liikmesriigid tagavad veterinaarravimite jäätmete kogumiseks ja kõrvaldamiseks kohaste süsteemide olemasolu.

*Artikkel 118***Liitu imporditavad loomad ja loomsed saadused**

1. Artikli 107 lõiget 2 kohaldatakse *mutatis mutandis* põhimõttel kolmandate riikide ettevõtjate suhtes ning need ettevõtjad ei tohi kasutada artikli 37 lõikes 5 osutatud määratud mikroobivastaseid aineid niivõrd, kuivõrd see on asjakohane sellistest kolmandatest riikidest liitu eksporditavate loomade või loomsete saaduste puhul.

2. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva artikli täiendamiseks, sätestades käesoleva artikli lõike 1 kohaldamise üksikasjalikud normid.

**▼B**

## 4 . j a g u

**R e k l a a m***Artikkel 119***Veterinaarravimite reklaam**

1. Liikmesriigis võib reklaamida üksnes neid veterinaarravimeid, millele on kõnealuses liikmesriigis antud müügiluba või mis on seal registreeritud, välja arvatud juhul, kui pädev asutus otsustab kohaldatava siseriikliku õiguse kohaselt teisiti.
2. Veterinaarravimi reklaamist peab olema selgesti aru saada, et selle eesmärk on edendada veterinaarravimi tarnimist, müüki, väljakirjutamist, turustamist või kasutamist.
3. Reklaam ei tohi olla koostatud viisil, mis viitaks sellele, et veterinaarravim võiks olla sööt või biotsiid.
4. Reklaam peab vastama reklaamitava veterinaarravimi ravimi omaduste kokkuvõttele.
5. Reklaam ei tohi sisaldada teavet, mis võib olla eksitav või põhjustada veterinaarravimi väärkasutust.
6. Reklaamis tuleb tähtsustada veterinaarravimi vastutustundlikku kasutamist, esitledes seda objektiivselt ja ilma selle omadusi liialdamata.
7. Müügiloa peatamine välistab veterinaarravimi igasuguse reklaamimise kõnealuse peatamise kestel liikmesriigis, kus müügiluba on peatatud.
8. Veterinaarravimeid ei tohi jagada müügi edendamise eesmärgil, välja arvatud väikeses koguses näidistena.
9. Mikroobivastaseid veterinaarravimeid ei tohi jagada müügi edendamise eesmärgil näidistena ega muul viisil.
10. Lõikes 8 osutatud näidised peavad olema nõuetekohaselt märgistatud kui näidised ning need antakse otse veterinaararstidele või muudele isikutele, kellel on lubatud neid jagada spondeeritud ürituste või müügiesindajate külastuse ajal.

*Artikkel 120***Retsepti alusel väljastatavate veterinaarravimite reklaam**

1. Artikli 34 kohaselt retsepti alusel väljastatavaid veterinaarravimeid tohib reklaamida üksnes järgmistele isikutele:
  - a) veterinaararstidele;
  - b) isikutele, kellel on siseriikliku õiguse kohaselt lubatud veterinaarravimeid tarnida.

**▼B**

2. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 võivad liikmesriigid lubada reklaamida artikli 34 kohaselt retsepti alusel väljastatavaid veterinaarravimeid kutselistele loomapidajatele, kui on täidetud järgmised tingimused:

- a) reklaam piirdub immunoloogiliste veterinaarravimitega;
- b) reklaam sisaldab kutselistele loomapidajatele sõnaselget üleskutset konsulteerida immunoloogilise veterinaarravimi asjus veterinaararstiga.

3. Olenemata lõigetest 1 ja 2 on keelatud selliste inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite reklaamimine, mis on toodetud epidemioloogilises üksuses olevalt loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatud kõnealuse looma või loomade raviks samas epidemioloogilises üksuses või looma või loomade raviks üksuses, millel on tõendatud epidemioloogiline seos.

*Artikkel 121***Loomadel kasutatavate ravimite müügi edendamine**

1. Ravimite müügievendamise käigus isikutele, kellel on õigus neid vastavalt käesolevale määrusele välja kirjutada või tarnida, ei tohi sellistele isikutele anda, pakkuda ega lubada kingitusi, rahalisi soodustusi või mitterahalisi hüvitisi, välja arvatud juhul, kui need on väikese väärtusega ning seotud ravimite väljakirjutamise või tarnimisega.

2. Isikud, kellel on lõikes 1 osutatud õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, ei tohi küsida ega vastu võtta ühtegi kõnealuse lõikega keelatud hüve.

3. Lõige 1 ei takista üksnes professionaalsel ja teaduslikul eesmärgil korraldatavatel üritustel otseselt või kaudselt pakutavat külalislahkust. Külalislahkus peab alati rangelt piirduma ürituse peamiste eesmärkidega.

4. Lõiked 1, 2 ja 3 ei mõjuta liikmesriikides kehtivaid meetmeid ega kaubandustavasid, mis puudutavad hindu, marginaale ja allahindlusi.

*Artikkel 122***Reklaamisätete rakendamine**

Liikmesriik võib kehtestada artiklite 119, 120 ja 121 rakendamiseks vajalikud menetlused.

*VIII PEATÜKK***INSPEKTEERIMINE JA KONTROLLID***Artikkel 123***Kontrollid**

- 1. Pädev asutus kontrollib järgmisi isikuid:
  - a) veterinaarravimite ja toimeainete tootjad ja importijad;
  - b) toimeainete turustajad;
  - c) müügiloa hoidjad;

**▼B**

- d) hulgimüügiloa omajad;
  - e) jaemüüjad;
  - f) toiduloomade omanikud ja pidajad;
  - g) veterinaararstid;
  - h) homöopaatiliste veterinaarravimite registreeringu hoidjad;
  - i) artikli 5 lõikes 6 osutatud veterinaarravimite omajad ning
  - j) muud isikud, kellel on käesoleva määruse kohaseid kohustusi.
2. Lõikes 1 osutatud kontrolle tehakse korrapäraselt ja riskipõhiselt veendumaks, et lõikes 1 osutatud isikud järgivad käesolevat määrust.
3. Pädev asutus viib läbi lõikes 2 osutatud riskipõhiseid kontrolle, võttes arvesse vähemalt järgmist:
- a) lõikes 1 osutatud isikute tegevusega seotud olemuslikud riskid ja nende tegevuse asukoht;
  - b) varasemad andmed lõikes 1 osutatud isikute kontrollide tulemuste kohta ja nende varasem nõuete täitmine;
  - c) kõik andmed, mis võivad viidata nõuete täitmata jätmisele;
  - d) nõuete täitmata jätmise võimalik mõju rahvatervisele, loomade tervisele ja heaolule ning keskkonnale.
4. Kontrolle võib läbi viia ka muu liikmesriigi pädeva asutuse, komisjoni või ameti taotluse põhjal.
5. Kontrolle viivad läbi pädeva asutuse esindajad.
6. Kontrolli käigus võib läbi viia inspeksiooni. Seda võib teha ette teatamata. Inspekteerimisel on pädeva asutuse esindajatel vähemalt järgmised volitused:
- a) inspekteerida inspeksiooni eesmärgiga seotud ruume, seadmeid, transporti, arvestust, dokumente ja süsteeme;
  - b) inspekteerida ja võtta proove, sealhulgas eesmärgiga saata need sõltumatuks analüüsiks ametlikku ravimikontrolli laborisse või sel otstarbel liikmesriigi määratud laborisse;
  - c) dokumenteerida kõiki tõendeid, mida esindajad peavad vajalikuks;
  - d) viia läbi sama kontrolli lõikes 1 osutatud isikute huvides või nimel käesolevas määruses nõutud ülesandeid täitvate isikute puhul.
7. Pädevate asutuste esindajad dokumenteerivad iga läbiviidud kontrolli ning koostavad vajaduse korral aruande. Pädev asutus teatab lõikes 1 osutatud isikule viivitamata igast kontrolli käigus avastatud mittevastavusest kirjalikult ning sel isikul on võimalus esitada pädeva asutuse määratud tähtaja jooksul oma märkused.

**▼B**

8. Pädevad asutused kehtestavad menetlused või korra, millega tagatakse, et kontrolle läbiviivatel töötajatel ei oleks huvide konfliktid.

*Artikkel 124***Komisjoni auditid**

Komisjon võib liikmesriikide pädevates asutustes teha auditeid, et kinnitada kõnealuste pädevate asutuste läbi viidud kontrollide asjakohasust. Auditid kooskõlastatakse asjaomase liikmesriigiga ning neid tehakse tarbetut halduskoormust vältides.

Pärast iga auditit koostab komisjon aruande, mis sisaldab asjakohasel juhul soovitusi asjaomasele liikmesriigile. Komisjon saadab esialgse aruande pädevale asutusele märkuste tegemiseks ja võtab kõiki selliseid märkusi lõpparuande koostamisel arvesse. Komisjon avaldab lõpparuande ja märkused.

*Artikkel 125***Sobivussertifikaat**

Et kontrollida, kas sobivussertifikaadi saamiseks esitatud andmed vastavad Euroopa farmakopöa monograafiatele, võib nõukogu otsusega 94/358/EÜ<sup>(9)</sup> heaks kiidetud Euroopa farmakopöa koostamise konventsiooni kohaste nimetike ja kvaliteedinormide standardimise asutus (Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat) paluda komisjonil või ametil nõuda pädevalt asutuselt inspekteerimist, kui asjaomast lähtematerjali käsitletakse Euroopa farmakopöa monograafias.

*Artikkel 126***Ravimiohutuse järelvalve inspekteerimise erinormid**

1. Pädevad asutused ja amet tagavad, et kõiki ravimiohutuse järelvalvesüsteemi peatoimikuid kontrollitakse liidus korrapäraselt ja et ravimiohutuse järelvalvesüsteeme kohaldatakse nõuetekohaselt.

2. Artikli 44 kohaselt müügiloa saanud veterinaarravimite ravimiohutuse järelvalvesüsteemide inspekteerimist koordineerib amet ning seda viivad läbi pädevad asutused.

3. Artiklite 47, 49, 52 ja 53 kohaselt müügiloa saanud veterinaarravimite ravimiohutuse järelvalvesüsteemide inspekteerivad pädevad asutused.

4. Ravimiohutuse järelvalvesüsteemi peatoimikuid inspekteerivad selle liikmesriigi pädevad asutused, kus ravimiohutuse järelvalvesüsteemi peatoimikud asuvad.

<sup>(9)</sup> Nõukogu 16. juuni 1994. aasta otsus 94/358/EÜ, millega kiidetakse heaks Euroopa Ühenduse nimel Euroopa farmakopöa koostamise konventsioon (EÜT L 158, 25.6.1994, lk 17).

**▼B**

5. Olenemata käesoleva artikli lõikest 4 ning kooskõlas artikliga 80 võib pädev asutus teiste pädevate asutustega tööd jagada ja delegeerida ülesandeid, et vältida ravimiohutuse järelevalvesüsteemide inspekteerimise dubleerimist.

6. Ravimiohutuse järelevalve inspeksioonide tulemused registreeritakse artiklis 74 osutatud ravimiohutuse järelevalve andmebaasis.

*Artikkel 127***Veterinaarravimi kvaliteedi tõendamine**

1. Müügiloa hoidja käsutuses on veterinaarravimi, selle koostisosade või tootmise vahesaadustega müügilooas sätestatud meetodite kohaselt tehtud kontrollkatsete tulemused.

2. Kui pädev asutus leiab, et veterinaarravimipartii ei vasta tootja kontrolliaruandele või müügilooas esitatud spetsifikatsioonidele, võtab ta vajalikud meetmed müügiloa hoidja ja tootja suhtes ning teavitab sellest pädevaid asutusi teistes liikmesriikides, kus veterinaarravimile on antud müügiluba, ning ametit juhul, kui veterinaarravimile on müügiluba antud tsentraliseeritud menetluses.

*Artikkel 128***Immunoloogilise veterinaarravimi kvaliteedi tõendamine**

1. Pädev asutus võib artikli 127 lõike 1 kohaldamisel nõuda immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa hoidjalt, et see esitaks pädevale asutusele koopiad kõigist artikli 97 kohastest pädeva isiku allkirjastatud kontrolliaruannetest.

2. Immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa hoidja tagab iga veterinaarravimipartii representatiivsete näidiste piisava varu olemasolu vähemalt kõlblikkusaja lõpuni ning esitab need nõudmise korral viivitamata pädevale asutusele.

3. Pädev asutus võib juhul, kui see on inimeste või loomade tervisega seotud põhjustel vajalik, nõuda, et immunoloogilise veterinaarravimi müügiloa hoidja esitaks enne ravimi turulelaskmist pakendamata või pakendatud immunoloogilise veterinaarravimi partiidest võetud näidised kontrollimiseks ametlikule ravimikontrolli laborile.

**▼B**

4. Pädeva asutuse nõudel esitab müügiloo hoidja viivitamata lõikes 2 osutatud näidised koos lõikes 1 osutatud kontrolliaruannetega kontrollkatseteks. Pädev asutus teavitab teisi pädevaid asutusi liikmesriikides, kus veterinaarravimile on antud müügiluba, samuti Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraati ning juhul, kui immunoloogilisele veterinaarravimile on antud müügiluba tsentraliseeritud menetluses, ametit oma kavatsusest immunoloogilise veterinaarravimi partiisid kontrollida.

5. Käesolevas peatükis osutatud kontrolliaruannete alusel kordab kontrolli eest vastutav labor esitatud näidistega kõiki tootja läbi viidud valmis immunoloogilise veterinaarravimi katseid, juhindudes müügiloo taotluse toimiku asjakohastest andmetest.

6. Kontrolli eest vastutava labori tehtavate korduskatsete loetelu piirdub põhjendatud katsetega, kui kõik pädevad asutused asjaomastes liikmesriikides ja asjakohasel juhul Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat on sellega nõus.

Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, mille müügiluba on antud tsentraliseeritud menetluses, võib kontrollilaboris tehtavate korduskatsete loetelu piirata üksnes ameti nõusolekul.

7. Pädevad asutused tunnustavad lõikes 5 osutatud katsete tulemusi.

8. Kui komisjonile ei teatata, et katsete tegemiseks on vaja rohkem aega, tagab pädev asutus kontrolli lõpuleviimise 60 päeva jooksul alates näidiste ja kontrolliaruannete saamisest.

9. Pädev asutus teatab katsete tulemused teiste asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele, Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadile, müügiloo hoidjale ja asjakohasel juhul tootjale sama aja jooksul.

10. Pädev asutus kontrollib, et immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel kasutatavad tootmisprotsessid on nõuetekohaselt valideeritud ja et on tagatud ravimipartiide ühetaolisus.

*IX PEATÜKK***PIIRANGUD JA KARISTUSED***Artikkel 129***Ajutised ohutuspääangud**

1. Kiiret tegutsemist vajava riski korral rahva- või loomatervisele või keskkonnale võib pädev asutus ja tsentraliseeritud menetluses antud

**▼B**

müügiloaga veterinaarravimi puhul komisjon kehtestada ajutised ohutuspiirangud müügiloa hoidjale ning teistele isikutele, kellel on käesolevast määrusest tulenevaid kohustusi. Ajutised ohutuspiirangud võivad hõlmata järgmist:

- a) veterinaarravimi tarnimise piiramine pädeva asutuse taotlusel ning tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite puhul ka komisjoni taotlusel pädevale asutusele;
- b) veterinaarravimi kasutamise piiramine pädeva asutuse taotlusel ning tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite puhul ka komisjoni taotlusel pädevale asutusele;
- c) müügiloa peatamine selle väljastanud pädeva asutuse poolt ning tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimi puhul komisjoni poolt.

2. Asjaomane pädev asutus teavitab teisi pädevaid asutusi ja komisjoni ajutiselt kehtestatud ohutuspiirangust hiljemalt järgmisel tööpäeval. Tsentraliseeritud menetluses antud müügilubade puhul teavitab komisjon samal ajal pädevaid asutusi ajutiselt kehtestatud ohutuspiirangust.

3. Pädevad asutused ja komisjon võivad käesoleva artikli lõikele 1 vastava piirangu kehtestamisega samal ajal suunata küsimuse edasi ametile vastavalt artiklile 82.

4. Asjakohasel juhul esitab müügiloa hoidja müügiloa tingimuste muudatuse taotluse vastavalt artiklile 62.

*Artikkel 130*

**Müügiloa peatamine, kehtetuks tunnistamine ja selle tingimuste muutmine**

1. Pädev asutus või tsentraliseeritud menetluses antud müügilubade puhul komisjon peatab müügiloa või tunnistab selle kehtetuks või nõuab, et müügiloa hoidja esitaks müügiloa tingimuste muudatuse taotluse, kui veterinaarravimi kasu ja riski suhe ei ole enam positiivne või toiduohutuse tagamiseks piisav.

2. Pädev asutus või tsentraliseeritud menetluses antud müügilubade puhul komisjon tunnistab müügiloa kehtetuks, kui müügiloa hoidja ei järgi enam artikli 5 lõikes 4 osutatud liidus asutamise nõuet.

3. Pädev asutus või tsentraliseeritud menetluses antud müügilubade puhul komisjon võib müügiloa peatada või kehtetuks tunnistada või nõuda, et müügiloa hoidja esitaks müügiloa tingimuste muudatuse taotluse, ühel või enamal järgmisel põhjusel:

**▼B**

- a) müügiloa hoidja ei järgi artiklis 58 sätestatud nõudeid;
- b) müügiloa hoidja ei järgi artiklis 127 sätestatud nõudeid;
- c) artikli 77 lõike 1 kohaselt loodud ravimiohutuse järelevalvesüsteem ei ole piisav;
- d) müügiloa hoidja ei täida artiklis 77 sätestatud kohustusi;
- e) ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik ei täida artiklis 78 sätestatud ülesandeid.

4. Lõigete 1, 2 ja 3 kohaldamisel küsib tsentraliseeritud menetluses antud müügilubade puhul komisjon enne meetmete võtmist nimetatud lõigetes osutatud põhjuste selgitamiseks asjakohasel juhul ameti arvamust tähtaja jooksul, mille ta määrab kindlaks lähtuvalt küsimuse kiireloomulisusest. Veterinaarravimi müügiloa hoidjal palutakse esitada suulised või kirjalikud selgitused komisjoni kindlaksmääratud tähtaja jooksul.

Pärast ameti arvamuse saamist võtab komisjon vajaduse korral vastu ajutised meetmed, mida kohaldatakse viivitamata. Komisjon võtab rakendusaktidega vastu lõpliku otsuse. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 145 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

5. Liikmesriigid kehtestavad lõigete 1, 2 ja 3 kohaldamise menetlused.

*Artikkel 131***Hulgimüügiloa peatamine ja kehtetuks tunnistamine**

1. Artikli 101 lõikes 3 sätestatud nõuete täitmata jätmise korral peatab pädev asutus veterinaarravimite hulgimüügiloa või tunnistab selle kehtetuks.

2. Artiklis 101 (välja arvatud selle lõikes 3) sätestatud nõuete täitmata jätmise korral võib pädev asutus, ilma et see piiraks muude asjakohaste siseriikliku õiguse kohaste meetmete kohaldamist, võtta ühe või mitu järgmist meetet:

- a) peatab hulgimüügiloa;
- b) peatab hulgimüügiloa ühe või mitme veterinaarravimi kategoorias;
- c) tunnistab hulgimüügiloa kehtetuks ühe või mitme veterinaarravimi kategoorias.

*Artikkel 132***Toimeaine importijate, tootjate ja turustajate kustutamine tootmise ja hulgimüügi andmebaasist**

Kui toimeainete importijad, tootjad ja turustajad ei täida artiklis 95 sätestatud nõudeid, kustutab pädev asutus need importijad, tootjad ja turustajad tootmise ja hulgimüügi andmebaasist ajutiselt või lõplikult.



*Artikkel 133*

**Tootmisloa peatamine ja kehtetuks tunnistamine**

Artiklis 93 sätestatud nõuete täitmata jätmise korral võtab pädev asutus, ilma et see piiraks muude asjakohaste siseriikliku õiguse kohaste meetmete kohaldamist, ühe või mitu järgmist meetet:

- a) peatab veterinaarravimi tootmise;
- b) peatab veterinaarravimi impordi kolmandatest riikidest;
- c) peatab ühe või mitme ravimvormi tootmisloa või tunnistab selle kehtetuks;
- d) peatab üheks või mitmeks tegevuseks antud tootmisloa ühes või mitmes tootiskohas või tunnistab selle kehtetuks.

*Artikkel 134*

**Veterinaarravimite tarnimise keelamine**

1. Riski korral rahva- või loomatervisele või keskkonnale võib pädev asutus või tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimi puhul komisjon keelata veterinaarravimi tarnimise ja nõuda müügiloa hoidjalt või tarnijalt, et ta lõpetaks veterinaarravimi tarnimise või kutsuks selle turult tagasi, kui esineb vähemalt üks järgmistest tingimustest:

- a) veterinaarravimi kasu ja riski suhe ei ole enam positiivne;
- b) veterinaarravimi kvalitatiivne või kvantitatiivne koostis ei ole selline, nagu on märgitud artiklis 35 osutatud ravimi omaduste kokkuvõttes;
- c) soovitatav keeluaeg ei ole toiduohutuse tagamiseks piisav;
- d) artikli 127 lõikes 1 osutatud kontrollkatsed on tegemata või
- e) ebaõige märgistus võib põhjustada tõsist riski looma- või rahvatervisele.

2. Pädev asutus või komisjon võib kohaldada ravimi tarnimise keeldu ja turult tagasikutsumise nõuet ka üksnes asjaomase veterinaarravimi vaidlustatud partiide suhtes.

*Artikkel 135*

**Liikmesriigi määratavad karistused**

1. Liikmesriigid kehtestavad käesoleva määruse rikkumise korral kohaldatavad karistusnormid ja võtavad kõik vajalikud meetmed nende rakendamise tagamiseks. Kehtestatud karistused peavad olema tõhusad, proportsionaalsed ja hoiatavad.

Liikmesriigid teavitavad komisjoni hiljemalt 28. jaanuariks 2022 nime-  
tatud normidest ja meetmetest ning teavitavad teda viivitamata nende  
hilisematest muudatustest.

**▼B**

2. Pädevad asutused tagavad teabe avaldamise nende juhtumite liigi ja arvu kohta, mille puhul määrati rahalised karistused, võttes arvesse asjaomaste isikute õigustatud huvi kaitsta oma ärisaladusi.

3. Liikmesriigid teavitavad komisjoni viivitamata tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite müügiloa hoidjate suhtes käesoleva määruse rikkumise tõttu algatatud kohtuvaidlusest.

*Artikkel 136*

**Komisjoni määratavad rahalised karistused tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite müügiloa hoidjatele**

1. Komisjon võib määrata rahalise karistuse trahvi või perioodiliste karistusmaksadena käesoleva määruse kohaselt tsentraliseeritud menetluses antud müügiloaga veterinaarravimite müügiloa hoidjale, kui müügiloa hoidja ei täida oma kohustusi, mis on kehtestatud III lisas seoses müügiloaga.

2. Komisjon võib juhul, kui see on lõike 7 punktis b osutatud delegeeritud õigusaktides ette nähtud, määrata lõikes 1 osutatud rahalisi karistusi ka muule juriidilisele isikule kui müügiloa hoidja, kui see isik kuulub müügiloa hoidjaga samasse majandusüksusse ja kõnealune juriidiline isik:

- a) avaldas müügiloa hoidjale otsustavat mõju või
- b) oli kaasatud müügiloa hoidja kohustuse täitmata jätmisesse või oleks saanud seda takistada.

3. Kui amet või liikmesriigi pädev asutus on arvamusel, et müügiloa hoidja ei ole täitnud mõnda lõikes 1 osutatud kohustust, võib ta paluda komisjonil uurida, kas määrata nimetatud lõike alusel rahaline karistus.

4. Rahalise karistuse määramise üle otsustamisel ja selle asjakohase suuruse kindlaksmääramisel juhindub komisjon tõhususe, proportsionaalsuse ja hoiatavuse põhimõtetest ning võtab asjakohasel juhul arvesse kohustuste täitmata jätmise raskust ja tagajärgi.

5. Lõike 1 kohaldamisel võtab komisjon arvesse ka:

- a) liikmesriigi poolt sama müügiloa hoidja vastu samadel õiguslikel alustel ja samadel asjaoludel algatatud rikkumismenetlust ning
- b) sama müügiloa hoidja vastu samadel õiguslikel alustel ja samadel asjaoludel juba määratud sanktsioone, sealhulgas karistusi.

6. Kui komisjon leiab, et müügiloa hoidja on tahtlikult või hooletuse tõttu jätnud täitmata lõikes 1 osutatud kohustused, võib komisjon teha otsuse määrata trahv, mis ei ületa 5 % müügiloa hoidja käibest liidus kõnealuse otsuse tegemise kuupäevale eelnenud majandusaastal.

**▼B**

Kui müügiloa hoidja ei täida jätkuvalt lõikes 1 osutatud kohustusi, võib komisjon võtta vastu otsuse määrata päevapõhised perioodilised karistumaksud, mis ei ületa 2,5 % müügiloa hoidja keskmisest päevasest käibest liidus kõnealuse otsuse tegemise kuupäevale eelnenud majandusaastal.

Perioodilised karistumaksud võib määrata ajavahemikuks, mille kulgemine algab komisjoni otsuse teatavakstegemise kuupäeval ja lõpeb siis, kui müügiloa hoidja lõikes 1 osutatud kohustuste täitmata jätmine lõpeb.

7. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 147 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva määruse täiendamiseks, sätestades:

- a) menetlused, mida komisjon kohaldab trahvide või perioodiliste karistumaksude määramisel, sealhulgas normid menetluse algatamise, uurimismeetmete, kaitseõiguse, toimikule juurdepääsu, juriidilise esindamise ja konfidentsiaalsuse kohta;
- b) täiendavad üksikasjalikud normid, mis käsitlevad komisjoni poolt rahaliste karistuste määramist juriidilistele isikutele, kes ei ole müügiloa hoidjad;
- c) normid menetluse kestuse ja aegumistähtaegade kohta;
- d) aspektid, mida komisjon võtab arvesse trahvide ja perioodiliste karistumaksude ja nende suuruse määramisel, samuti nende kogumise tingimused ja meetodid.

8. Viies läbi lõikes 1 osutatud kohustuste täitmata jätmise uurimist, võib komisjon teha koostööd liikmesriikide pädevate asutustega ning kasutada ameti eraldatud ressursse.

9. Kui komisjon võtab vastu rahalise karistuse määramise otsuse, avaldab ta juhtumi lühikokkuvõtte, sealhulgas asjaomase müügiloa hoidja nime ja rahalise karistuse summa ning rahalise karistuse määramise põhjused, võttes arvesse müügiloa hoidja õigustatud huvi kaitsta oma ärisaladusi.

10. Euroopa Liidu Kohtul on täielik pädevus vaadata läbi otsused, millega komisjon on määranud rahalised karistused. Euroopa Liidu Kohus võib komisjoni määratud trahvi või perioodilised karistumaksud tühistada, nende suurust vähendada või suurendada.

*X PEATÜKK*

**REGULATIIVNE VÕRGUSTIK**

*Artikkel 137*

**Pädev asutus**

1. Liikmesriik määrab pädeva asutuse, kes täidab käesoleva määrusega ettenähtud ülesandeid.

2. Liikmesriigid kindlustavad piisavate rahaliste vahendite olemasolu, et tagada pädevatele asutustele käesoleva määrusega nõutava tegevuse jaoks vajalikud töötajad ja muud vahendid.

**▼B**

3. Pädevad asutused teevad käesolevast määrusest tulenevate ülesannete täitmisel koostööd ja annavad sel eesmärgil teiste liikmesriikide pädevatele asutustele vajalikku ja tõhusat abi. Pädevad asutused teevad üksteisele teatavaks asjakohase teabe.

4. Pädev asutus edastab põhjendatud taotluse korral artiklis 123 osutatud kirjalikud andmed ja artiklis 127 osutatud kontrolliaruanded viivitamata teiste liikmesriikide pädevatele asutustele.

*Artikkel 138***Teadusliku arvamuse esitamine rahvusvahelistele loomatervise organisatsioonidele**

1. Amet võib rahvusvaheliste loomatervise organisatsioonidega koostöö raames esitada teaduslikke arvamusi selliste veterinaarravimite hindamise kohta, mis on ette nähtud turustamiseks üksnes väljaspool liitu. Sellekohane taotlus esitatakse ametile vastavalt artiklile 8. Amet võib pärast asjaomase organisatsiooniga konsulteerimist koostada teadusliku arvamuse.

2. Amet kehtestab lõike 1 rakendamiseks menetlusnormid.

*Artikkel 139***Veterinaarravimite komitee**

1. Käesolevaga asutatakse ameti juures tegutsev veterinaarravimite komitee („komitee“).

2. Ameti tegevdirektoril, tema esindajal või komisjoni esindajatel on õigus võtta osa kõikidest komitee, töörühmade ja teadusnõuanderühmade kohtumistest.

3. Komitee võib moodustada alalisi või ajutisi töörühmi. Komitee võib teatavat liiki veterinaarravimite hindamiseks moodustada teadusnõuanderühmi, kellele komisjon võib delegeerida teatud ülesandeid, mis on seotud artikli 141 lõike 1 punktis b osutatud teaduslike arvamuste koostamisega.

4. Komitee moodustab alalise töörühma, kelle ainus ülesanne on anda ettevõtjatele teadusnõu. Tegevdirektor loob koostöös komiteega haldusstruktuuri ja -menetlused, mis võimaldavad nõustada ettevõtjaid vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 57 lõike 1 punktile n, eelkõige seoses uudsete veterinaarravimite väljatöötamisega.

5. Komitee moodustab ravimiohutuse järelevalve alalise töörühma, kellel on volitused hinnata liidu ravimiohutuse järelevalvesüsteemist pärit ravimiohutuse järelevalve võimalikke ohusignaale, teha komiteele ja koordineerimisrühmale ettepanekuid artiklis 79 osutatud riskijuhtimise võimaluste kohta ning koordineerida ravimiohutuse järelevalve alast teabevahetust pädevate asutuste ja ameti vahel.

**▼B**

6. Komitee kehtestab oma töökorra. Töökorras sätestatakse eelkõige:

- a) esimehe määramise ja väljavahetamise kord;
- b) liikmete määramine töörühmadesse ja teadusnõuanderühmadesse akrediteeritud ekspertide nimekirjast, millele on osutatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 2 teises lõigus, ning töörühmade ja teadusnõuanderühmadega konsulteerimise kord;
- c) arvamuste vastuvõtmise kiirmenetlus, eelkõige seoses käesoleva määruse sätetega turujärelevalve ja ravimiohutuse järelevalve kohta.

Töökord jõustub pärast soodsa arvamuse saamist komisjonilt ja ameti haldusnõukogult.

7. Ameti sekretariaat pakub komiteele tehnilist, teaduslikku ja haldusalast tuge ning tagab komitee arvamuste järjepidevuse ja kvaliteedi, samuti asjakohase koordineerimise ameti muude komiteedega, millele on osutatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 56, ja koordineerimisrühmaga.

8. Komitee arvamused on üldsusele kättesaadavad.

*Artikkel 140*

**Komitee liikmed**

1. Iga liikmesriik määrab pärast ameti haldusnõukoguga nõupidamist komiteesse ühe liikme ja ühe asendusliikme kolmeaastase ametiajaga, mida võib pikendada. Asendusliikmed esindavad liikmeid nende puudumise korral ja hääletavad nende eest ning neid võib määrata hindajaks.

2. Komitee liikmete ja asendusliikmete määramisel võetakse aluseks nende asjatundlikkus ja kogemused veterinaarravimite teaduslikul hindamisel, et tagada kõrgeim kvalifikatsioonitase ja võimalikult lai erialaste teadmiste spekter.

3. Liikmesriik võib delegeerida oma ülesanded komitees teisele liikmesriigile. Iga liikmesriik võib esindada ainult ühte teist liikmesriiki.

4. Komitee võib määrata maksimaalselt viis lisaliiget, kes valitakse nende teadusliku eripädevuse alusel. Lisaliikmed määratakse ametisse kolmeaastase ametiajaga, mida võib pikendada, ning neil ei ole asendusliikmeid.

5. Lisaliikmete määramisel teeb komitee kindlaks lisaliikmete täiendava teadusliku eripädevuse. Lisaliikmed valitakse liikmesriikide või ameti nimetatud ekspertide seast.

6. Komitee võib artiklis 141 osutatud ülesannete täitmiseks määrata ühe oma liikmetest hindajaks. Komitee võib samuti määrata teise liikme kaashindajaks.

7. Komitee liikmed võivad kaasata komitee töösse teaduslike või tehniliste erivaldkondade eksperte.

**▼B**

8. Veterinaarravimite hindamise eest vastutavad komitee liikmed ja eksperdid tuginevad pädevate asutuste käsutuses olevatele teaduslikele hinnangutele ja ressursidele. Iga pädev asutus jälgib hindamise teaduslikku taset ja tagab hindamise sõltumatuse, annab oma panuse komitee ülesannete täitmise ning aitab kaasa ametisse määratud komiteeliikmete ja ekspertide tegevusele. Sel eesmärgil annavad liikmesriigid nende nimetatud komiteeliikmete ja ekspertide käsutusse piisavad teaduslikud ja tehnilised ressursid.

9. Liikmesriigid hoiduvad andmast komiteeliikmetele ja ekspertidele juhiseid, mis ei ole kooskõlas neile seatud konkreetsete ülesannetega või komitee ülesannete ja ameti kohustustega.

*Artikkel 141***Komitee ülesanded**

1. Komiteel on järgmised ülesanded:
  - a) täita ülesandeid, mis on talle pandud käesoleva määrusega ja määrusega (EÜ) nr 726/2004;
  - b) koostada ameti teaduslike arvamusi küsimustes, mis on seotud veterinaarravimite hindamise ja kasutamisega;
  - c) koostada ameti tegevdirektori või komisjoni taotlusel arvamusi veterinaarravimite hindamist ja kasutamist käsitlevates teaduslikes küsimustes;
  - d) koostada ameti arvamusi küsimustes, mis on seotud tsentraliseeritud menetluse kohaselt esitatud taotluste vastuvõetavusega ja tsentraliseeritud menetluses antavate müügilubadega veterinaarravimite puhul müügiloo andmise, muutmise, peatamise või kehtetuks tunnistamisega;
  - e) võtta nõuetekohaselt arvesse liikmesriikide taotlusi teaduslike arvamuste saamiseks;
  - f) anda juhiseid olulistest üldistest teadusküsimustes;
  - g) esitada Maailma Loomatervise Organisatsiooniga koostöö raames teaduslike arvamusi selliste veterinaarravimite hindamise kohta, mis on ette nähtud turustamiseks üksnes väljaspool liitu;
  - h) anda soovitusi loomakasvatases kasutatavate veterinaarravimite ja biotsiidide jääkide lubatavate piirmäärade kohta loomsetes toiduainetes kooskõlas määrusega (EÜ) nr 470/2009;
  - i) anda teaduslikku nõu mikroobi- ja parasiidivastaste ainete manustamise kohta loomadele, et vähendada resistentsuse esinemist liidus, ning vajaduse korral neid nõuandeid ajakohastada;
  - j) esitada liikmesriikidele objektiivseid teaduslike arvamusi küsimustes, mis komiteele esitatakse.
2. Komitee liikmed tagavad ameti ülesannete ja pädevate asutuste töö asjakohase koordineerimise.
3. Arvamusi koostades annab komitee oma parima, et jõuda teadusküsimustes üksmeelele. Kui üksmeelele ei jõuta, koosneb arvamus liikmete enamiku seisukohast ja eriarvamustest koos põhjendustega.

**▼B**

4. Kui liidu õigusega on ette nähtud võimalus taotleda komitee arvamuse läbivaatamist, määrab komitee sellise taotluse saamisel asjaomase arvamuse jaoks varem määratud erineva hindaja ja vajaduse korral erineva kaashindaja. Läbivaatamismenetluse käigus võib käsitleda üksnes neid arvamuse punkte, mida taotleja on algselt nimetanud, ja see võib põhineda üksnes sellistel teaduslikel andmetel, mis olid kättesaadavad komitee arvamuse vastuvõtmise ajal. Taotleja võib nõuda, et komitee konsulteeriks läbivaatamisega seoses teadusnõuanderühmaga.

*Artikkel 142***Veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm**

1. Käesolevaga luuakse veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm („koordineerimisrühm“).
2. Amet tagab koordineerimisrühmale sekretariaadi, kes abistab koordineerimisrühma menetluste läbiviimisel ning tagab koordineerimisrühma, ameti ja pädevate asutuste vahelise asjakohase teabevahetuse.
3. Koordineerimisrühm kehtestab oma töökorra, mis jõustub pärast komisjonilt heakskiitva arvamuse saamist. Töökord avalikustatakse.
4. Ameti tegevdirektoril või tema esindajal ja komisjoni esindajatel on õigus osa võtta kõikidest koordineerimisrühma koosolekutest.
5. Koordineerimisrühm teeb tihedat koostööd pädevate asutuste ja ametiga.

*Artikkel 143***Koordineerimisrühma liikmed**

1. Koordineerimisrühma kuulub igast liikmesriigist üks esindaja, kes on määratud ametisse kolmeks aastaks ja kelle ametiaega võib pikendada. Liikmesriigid võivad määrata asendusliikme. Koordineerimisrühma liikmed võivad kaasata oma töösse eksperte.
2. Koordineerimisrühma liikmed ja eksperdid lähtuvad oma ülesannete täitmisel teaduslikest andmetest ja regulatiivsetest vahenditest, mis on kättesaadavad nende liikmesriigi pädevale asutusele, asjakohastest teaduslikest hinnangutest ning komitee soovitustest. Iga pädev asutus jälgib oma esindaja läbiviidud hindamise kvaliteeti ja aitab kaasa tema tegevusele.
3. Koordineerimisrühma liikmed annavad oma parima, et saavutada vaidlusalustes küsimustes üksmeelt.

**▼B***Artikkel 144***Koordineerimisrühma ülesanded**

Koordineerimisrühmal on järgmised ülesanded:

- a) käsitleda vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetlustega seotud küsimusi;
- b) käsitleda komitee ravimiohutuse järelevalve töörühma nõuandeid ravimiohutuse järelevalve riskijuhtimismeetmete kohta, mis on seotud liikmesriikides müügiloa saanud veterinaarravimitega, ning anda vajadusel korral liikmesriikidele ja müügiloa hoidjatele soovitusi;
- c) käsitleda liikmesriikide antud müügilubade tingimuste muudatustega seotud küsimusi;
- d) anda liikmesriikidele soovitusi selle kohta, kas konkreetset veterinaarravimit või veterinaarravimite rühma tuleb käsitada käesoleva määruse kohaldamisalasse kuuluva veterinaarravimina;
- e) koordineerida artikli 81 lõikes 4 osutatud ohusignaalide haldamise protsessi tulemuste hindamise eest vastutava juhtiva asutuse valimist;
- f) koostada ja avaldada igal aastal selliste veterinaarravimite loetelu, mille puhul tuleb vastavalt artikli 70 lõikele 3 ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtteid.

*XI PEATÜKK***ÜHIS- JA MENETLUSSÄTTED***Artikkel 145***Veterinaarravimite alaline komitee**

1. Komisjoni abistab veterinaarravimite alaline komitee („alaline komitee“). Alaline komitee on komitee määruse (EL) nr 182/2011 tähenduses.
2. Käesolevale lõikele viitamisel kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artiklit 5.

*Artikkel 146***II lisa muutmise**

1. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikli 147 lõikega 2 vastu delegeeritud õigusakte II lisa muutmiseks, et kohandada veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust käsitleva tehnilise dokumentatsiooni nõudeid tehnika ja teaduse arenguga.
2. Komisjon võtab kooskõlas artikli 147 lõikega 3 vastu delegeeritud õigusakte II lisa muutmiseks, et saavutada piisav üksikasjalikkus, mis tagab õiguskindluse ja ühtlustamise, ning vajalik ajakohastamine, vältides samal ajal ebavajalikke häireid II lisas, sealhulgas seoses

**▼B**

erinõuete kehtestamisega uudsetele veterinaarravimitele. Kõnealuste delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel võtab komisjon nõuetekohaselt arvesse looma- ja rahvatervist ning keskkonnakaalutlusi.

*Artikkel 147***Delegeeritud volituste rakendamine**

1. Komisjonile antakse õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte käesolevas artiklis sätestatud tingimustel.
  
2. Artikli 37 lõikes 4, artikli 57 lõikes 3, artikli 106 lõikes 6, artikli 109 lõikes 1, artikli 115 lõikes 3, artikli 118 lõikes 2, artikli 136 lõikes 7 ning artikli 146 lõigetes 1 ja 2 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile viieks aastaks alates 27. jaanuarist 2019. Komisjon esitab delegeeritud volituste kohta aruande hiljemalt üheksa kuud enne viieaastase tähtaja möödumist. Volituste delegeerimist pikendatakse automaatselt samaks ajavahemikuks, välja arvatud juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu esitab selle suhtes vastuväite hiljemalt kolm kuud enne iga ajavahemiku lõppemist.
  
3. Artikli 146 lõikes 2 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile alates 27. jaanuarist 2019 kuni 28. jaanuarini 2022.
  
4. Euroopa Parlament ja nõukogu võivad artikli 37 lõikes 4, artikli 57 lõikes 3, artikli 106 lõikes 6, artikli 109 lõikes 1, artikli 115 lõikes 3, artikli 118 lõikes 2, artikli 136 lõikes 7 ning artikli 146 lõigetes 1 ja 2 osutatud volituste delegeerimise igal ajal tagasi võtta. Tagasivõtmise otsusega lõpetatakse otsuses nimetatud volituste delegeerimine. Otsus jõustub järgmisel päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas* või otsuses nimetatud hilisemal kuupäeval. See ei mõjuta juba jõustunud delegeeritud õigusaktide kehtivust.
  
5. Enne delegeeritud õigusakti vastuvõtmist konsulteerib komisjon kooskõlas 13. aprilli 2016. aasta institutsioonivahelises parema õigusloome kokkuleppes sätestatud põhimõtetega iga liikmesriigi määratud ekspertidega.
  
6. Niipea kui komisjon on delegeeritud õigusakti vastu võtnud, teeb ta selle samal ajal teatavaks Euroopa Parlamendile ja nõukogule.
  
7. Artikli 37 lõike 4, artikli 57 lõike 3, artikli 106 lõike 6, artikli 109 lõike 1, artikli 115 lõike 3, artikli 118 lõike 2, artikli 136 lõike 7 ning artikli 146 lõigete 1 ja 2 alusel vastu võetud delegeeritud õigusakt jõustub üksnes juhul, kui Euroopa Parlament ega nõukogu ei ole kahe kuu jooksul pärast õigusakti teatavakstegemist Euroopa Parlamendile ja nõukogule esitanud selle suhtes vastuväidet või kui Euroopa Parlament ja nõukogu on enne selle tähtaja möödumist komisjonile teatanud, et nad ei esita vastuväidet. Euroopa Parlamendi või nõukogu algatusel pikendatakse seda tähtaega kahe kuu võrra.

**▼B***Artikkel 148***Andmekaitse**

1. Liikmesriigid kohaldavad käesoleva määruse kohase isikuandmete töötlemise suhtes liikmesriikides Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2016/679 <sup>(10)</sup>.

2. Komisjon ja amet kohaldavad käesoleva määruse kohase isikuandmete töötlemise suhtes Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2018/1725 <sup>(11)</sup>.

*XII PEATÜKK***ÜLEMINEKU- JA LÕPPSÄTTED***Artikkel 149***Kehtetuks tunnistamine**

Direktiiv 2001/82/EÜ tunnistatakse kehtetuks.

Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiivile käsitatakse viidetena käesolevale määrusele ja neid loetakse vastavalt IV lisas esitatud vastavustabelile.

*Artikkel 150***Seosed teiste liidu õigusaktidega**

1. Käesolev määrus ei mõjuta direktiivi 96/22/EÜ sätteid.

2. Komisjoni määrust (EÜ) nr 1234/2008 <sup>(12)</sup> ei kohaldata käesoleva määrusega hõlmatud veterinaarravimite suhtes.

3. Komisjoni määrust (EÜ) nr 658/2007 <sup>(13)</sup> ei kohaldata käesoleva määrusega hõlmatud veterinaarravimite suhtes.

<sup>(10)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. aprilli 2016. aasta määrus (EL) 2016/679 füüsiliste isikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise ning direktiivi 95/46/EÜ kehtetuks tunnistamise kohta (isikuandmete kaitse üldmäärus) (ELT L 119, 4.5.2016, lk 1).

<sup>(11)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. oktoobri 2018. aasta määrus (EL) 2018/1725, mis käsitleb füüsiliste isikute kaitset isikuandmete töötlemisel liidu institutsioonides, organites ja asutustes ning isikuandmete vaba liikumist, ning millega tunnistatakse kehtetuks määrus (EÜ) nr 45/2001 ja otsus nr 1247/2002/EÜ (ELT L 295, 21.11.2018, lk 39).

<sup>(12)</sup> Komisjoni 24. novembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist (ELT L 334, 12.12.2008, lk 7).

<sup>(13)</sup> Komisjoni 14. juuni 2007. aasta määrus (EÜ) nr 658/2007, mis käsitleb rahatrahve teatavate kohustuste rikkumise eest seoses Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel antud müügilubadega (ELT L 155, 15.6.2007, lk 10).



*Artikkel 151*

**Eelnevad taotlused**

1. Nende veterinaarravimite müügiloa taotluste ja müügiloa muudatuse taotluste, mis on tunnistatud nõuetekohaseks vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 enne 28. jaanuari 2022, menetlemine viiakse lõpule kooskõlas kõnealuse määrusega.
2. Nende veterinaarravimite müügiloa taotluste, mis on tunnistatud nõuetekohaseks vastavalt direktiivile 2001/82/EÜ enne 28. jaanuari 2022, menetlemine viiakse lõpule kooskõlas kõnealuse direktiiviga.
3. Menetlused, mis on algatatud vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artiklitele 33, 34, 35, 39, 40 ja 78 enne 28. jaanuari 2022, viiakse lõpule kooskõlas kõnealuse direktiiviga.

*Artikkel 152*

**Olemasolevad veterinaarravimid, müügiload ja registreerimine**

1. Kooskõlas direktiiviga 2001/82/EÜ või määrusega (EÜ) nr 726/2004 enne 28. jaanuari 2022 antud veterinaarravimite müügilube ja homöopaatiliste veterinaarravimite registreeringuid käsitatakse välja antuna käesoleva määruse kohaselt ning nende suhtes kohaldatakse käesoleva määruse asjakohaseid sätteid.

Käesoleva lõike esimest lõiku ei kohaldata müügilubadele, mis on antud sellistele mikroobivastastele veterinaarravimitele, mis sisaldavad artikli 37 lõikes 5 osutatud rakendusaktide kohaselt inimeste ravimiseks ette nähtud mikroobivastaseid aineid.

2. Direktiivi 2001/82/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt turule lastud veterinaarravimeid võib teha kättesaadavaks kuni 29. jaanuarini 2027, isegi kui need ei vasta käesolevale määrusele.

3. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 ei kohaldata artiklis 39 osutatud kaitseperioode selliste originaalveterinaarravimite suhtes, millele on müügiluba antud enne 28. jaanuari 2022, selle asemel kohaldatakse nende suhtes jätkuvalt käesoleva artikli lõikes 1 osutatud, kehtetuks tunnistatud õigusaktide vastavaid sätteid.

*Artikkel 153*

**Delegeeritud õigusaktide ja rakendusaktidega seotud üleminekusätted**

1. Artikli 118 lõikes 2 osutatud delegeeritud õigusaktid ning artikli 37 lõikes 5, artikli 57 lõikes 4, artikli 77 lõikes 6, artikli 95 lõikes 8, artikli 99 lõikes 6 ja artikli 104 lõikes 7 osutatud rakendusaktid võetakse vastu enne 28. jaanuari 2022. Neid delegeeritud õigusakte ja rakendusakte kohaldatakse alates 28. jaanuarist 2022.

**▼B**

2. Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, võtab komisjon artikli 37 lõikes 4 osutatud delegeeritud õigusaktid vastu hiljemalt 27. septembriks 2021. Neid delegeeritud õigusakte kohaldatakse alates 28. jaanuarist 2022.

3. Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, võtab komisjon artikli 57 lõikes 3 ja artikli 146 lõikes 2 osutatud delegeeritud õigusaktid ning artikli 55 lõikes 3 ja artikli 60 lõikes 1 osutatud rakendusaktid vastu hiljemalt 27. jaanuariks 2021. Neid delegeeritud õigusakte ja rakendusakte kohaldatakse alates 28. jaanuarist 2022.

4. Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, võtab komisjon artikli 109 lõikes 1 osutatud delegeeritud õigusaktid ning artikli 17 lõigetes 2 ja 3, artikli 93 lõikes 2, artikli 109 lõikes 2 ja artikli 115 lõikes 5 osutatud rakendusaktid vastu hiljemalt 29. jaanuariks 2025. Neid delegeeritud õigusakte ja rakendusakte kohaldatakse kõige varem alates 28. jaanuarist 2022.

5. Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, on komisjonil õigus võtta vastu käesolevas määruses sätestatud delegeeritud õigusakte ja rakendusakte alates 27. jaanuarist 2019. Kui käesolevas määruses ei ole sätestatud teisiti, kohaldatakse neid delegeeritud õigusakte ja rakendusakte alates 28. jaanuarist 2022.

Käesolevas artiklis osutatud delegeeritud õigusaktide ja rakendusaktide vastuvõtmisel jätab komisjon nende vastuvõtmise ja kohaldamise alguse vahele piisavalt aega.

*Artikkel 154***Ravimiohutuse järelevalve andmebaasi ning tootmise ja hulгимүүgi andmebaasi loomine**

Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, tagab amet koostöös liikmesriikide ja komisjoniga vastavalt artiklitele 74 ja 91 ravimiohutuse järelevalve andmebaasi loomise ning tootmise ja hulгимүүgi andmebaasi loomise hiljemalt 28. jaanuariks 2022.

*Artikkel 155***Pädevate asutuste esialgne panus ravimiandmebaasi**

Pädevad asutused esitavad artikli 55 lõike 3 punktis a osutatud vormi kasutades ametile hiljemalt 28. jaanuariks 2022 elektrooniliselt teabe kõikide veterinaarravimite kohta, millele on nende liikmesriigis selleks ajaks antud müügiluba.

*Artikkel 156***Keskkonnamisriski hindamise normide läbivaatamine**

Komisjon esitab hiljemalt 28. jaanuariks 2022 Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande toimeainepõhise järelevalvesüsteemi („monograafia“) teostatavusuuringu kohta ja muude võimalike veterinaarravimite keskkonnamisriski hindamise alternatiivide kohta ning lisab sellele asjakohasel juhul seadusandliku ettepaneku.

*Artikkel 157***Komisjoni aruanne loomade raviks kasutatavate traditsiooniliste taimsete toodete kohta**

Komisjon esitab hiljemalt 29. jaanuariks 2027 Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande selliste traditsiooniliste taimsete toodete kohta, mida kasutatakse liidus loomade raviks. Asjakohasel juhul teeb komisjon seadusandliku ettepaneku, et kehtestada loomade raviks kasutatavate traditsiooniliste taimsete toodete registreerimise lihtsustatud süsteem.

Liikmesriigid esitavad komisjonile teavet selliste traditsiooniliste taimsete toodete kohta oma territooriumil.

*Artikkel 158***Hobuslasi puudutavate meetmete läbivaatamine**

Hiljemalt 29. jaanuariks 2025 esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande, milles hinnatakse olukorda seoses hobuslastel kasutatavate ravimitega ja nende toiduahelast väljajätmisega, sealhulgas seoses hobuslaste impordiga kolmandatest riikidest, millele lisatakse kõik asjakohased komisjoni meetmed, võttes arvesse eelkõige rahvatervist, loomade heaolu, pettuseriski ja kolmandate riikidega võrdseid tingimusi.

*Artikkel 159***Teatavate hea tootmistava sertifikaatidega seotud üleminekusätted**

Ilma et see mõjutaks käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, kohaldatakse selliste inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite hea tootmistava sertifikaatidega seotud kohustusi, mis on toodetud epidemioloogilises üksuses olevalt loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatud kõnealuse looma või loomade raviks samas epidemioloogilises üksuses või looma või loomade raviks üksuses, millel on tõendatud epidemioloogiline seos, alates kuupäevast, mil hakatakse kohaldama artikli 93 lõikes 2 osutatud kõnealuste veterinaarravimite head tootmistava käsitlevaid erimeetmeid.

*Artikkel 160***Jõustumine ja kohaldamine**

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

Seda kohaldatakse alates 28. jaanuarist 2022.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

*I LISA***ARTIKLI 8 LÕIKE 1 PUNKTIS A OSUTATUD TEAVE**

1. Müügiloa taotlemise õiguslik alus
2. Taotleja
  - 2.1. Taotleja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht
  - 2.2. Valmis veterinaarravimi tootja(te) või importija(te) nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht ning toimeaine(te) tootja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht
  - 2.3. Tootmise, impordi, kontrolli ja partii vabastamise eri etappides kasutatavate kohtade nimi ja aadress
3. Veterinaarravimi andmed
  - 3.1. Veterinaarravimi nimetus ja anatoomilis-terapeutiline keemiline kood (ATCvet kood)
  - 3.2. Toimeaine(d) ja vajaduse korral lahjendi(d)
  - 3.3. Toimeainekogus või, kui tegemist on immunoloogilise veterinaarravimiga, bioloogiline aktiivsus, toime või tiiter
  - 3.4. Ravimvorm
  - 3.5. Manustamistee
  - 3.6. Sihtliigid
4. Tootmisalane ja ravimiohutuse järelevalve alane teave
  - 4.1. Tootmisloa olemasolu kinnitus või hea tootmistava sertifikaat
  - 4.2. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi viitenumber
5. Veterinaarravimi info
  - 5.1. Kavandatav artikli 35 kohane ravimi omaduste kokkuvõte
  - 5.2. Veterinaarravimi lõpliku esitlusvormi, sealhulgas pakendi ja märgistuse kirjeldus
  - 5.3. Artiklite 10–16 kohaselt esmapakendil, välispakendil ja pakendi infolehel esitatava teabe kavandatav tekst
6. Muu teave
  - 6.1. Loetelu riikidest, kus veterinaarravimi jaoks on müügiluba antud või kehtetuks tunnistatud
  - 6.2. Koopiad kõikidest ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis on esitatud liikmesriikides antud müügilubade tingimustes
  - 6.3. Loetelu riikidest, kus taotlus on esitatud või tagasi lükatud
  - 6.4. Loetelu liikmesriikidest, kus veterinaarravim kavatsetakse turule lasta
  - 6.5. Otsustava tähtsusega eksperdiaruanded veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta

▼ **M1***II LISA***ARTIKLI 8 LÕIKE 1 PUNKTIS B OSUTATUD NÕUDED****Sisukord****I JAGU ÜLDPÕHIMÕTTED JA -NÕUDED****I.1. Üldpõhimõtted****I.2. Toimiku ülesehituse nõuded****I.2.1. 1. osa: toimiku kokkuvõte****I.2.2. 2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)****I.2.3. 3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)****I.2.4. 4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)****I.2.5. Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või müügiloa toimikutele****II JAGU NÕUDED SEOSSES MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE****II.1. 1. osa: toimiku kokkuvõte****II.2. 2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)****II.2A. Toote kirjeldus****II.2A1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis****II.2A2. Tootearendus****II.2B. Valmistamisviisi kirjeldus****II.2C. Lähteainete tootmine ja kontrollimine****II.2C1. Toimeaine(d)****II.2C1.1. Farmakopöades loetletud toimeained****II.2C1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained****II. 2C1.3. Füüsikalis-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust****II.2C2. Abiained****II.2C3. Pakend (pakendid ja sulgemissüsteemid)****II. 2C3.1. Toimeaine****II. 2C3.2. Valmistoode****II.2C4. Bioloogilise päritoluga ained****II.2D. Valmistamisprotsessi isoleeritud vahesaadustega tehtavad kontrolltestid****II.2E. Valmistootede kontrolltestid****II.2E1. Valmistootede üldised omadused****II. 2E2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs****II. 2E3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs****II. 2E4. Mikrobioloogiline kontroll****II. 2E5. Partiide ühetaolisus****II. 2E6. Muu kontroll**

**▼ M1**

- II.2F. **Stabiilsustest**
- II.2F1. **Toimeaine(d)**
- II.2F2. **Valmistooded**
- II.2G. **Muu teave**
- II.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)**
- II.3A. **Ohutustestid**
- II.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine**
- II.3A2. **Farmakoloogia**
- II.3A2.1. **Farmakodünaamika**
- II.3A2.2. **Farmakokineetika**
- II.3A3. **Toksikoloogia**
- II.3A4. **Muud nõuded**
- II.3A.4.1. **Eriuringud**
- II.3A.4.2. **Mõju inimestele**
- II.3A.4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele**
- II.3A5. **Kasutajate ohutus**
- II.3A6. **Keskkonnariski hindamine**
- II.3B. **Jääkide tuvastamise testid**
- II.3B1. **Toote identifitseerimine**
- II.3B2. **Jääkide kadumine (ainevahetus ja jääkide kineetika)**
- II.3B3. **Jääkide tuvastamise analüüsimeetodid**
- II.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)**
- II.4A. **Prekliinilised uuringud**
- II.4A1. **Farmakoloogia**
- II.4A.1.1. **Farmakodünaamika**
- II.4A.1.2. **Farmakokineetika**
- II.4A2. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele**
- II.4A3. **Doosi määramine ja kinnitamine**
- II.4A4. **Sihtloomaliigi ravimitaluvus**
- II.4B. **Kliinilised uuringud**
- II.4B1. **Üldpõhimõtted**
- II.4B2. **Dokumendid**
- II.4AB2.1. **Prekliiniliste uuringute tulemused**
- II.4AB2.2. **Kliiniliste uuringute tulemused**

**▼ M1**

III JAGU NÕUDED BIOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE

IIIa JAGU NÕUDED SEoses MUUDE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

IIIa.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte**

IIIa.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalise-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)**

IIIa.2A. **Toote kirjeldus**

IIIa.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

IIIa.2A2. **Tootearendus**

IIIa.2A3. **Iseloomustus**

IIIa.2A3.1. **Struktuuri ja muude omaduste määramine**

IIIa.2A3.2. **Lisandid**

IIIa.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus**

IIIa.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

IIIa.2C1. **Farmakopöas loetletud lähteained**

IIIa.2C2. **Farmakopöas loetlemata lähteained**

IIIa.2C2.1. **Bioloogilise päritoluga lähteained**

IIIa.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained**

IIIa.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal**

IIIa.2E. **Valmistoote kontrolltestid**

IIIa.2E1 **Valmistoote spetsifikatsioon**

IIIa.2E2. **Meetodite kirjeldused ja turulelaskmise testide valideerimine**

IIIa.2E3. **Etaalonid või etalonained**

IIIa.2F. **Partiide ühetaolisus**

IIIa.2F1. **Toimeaine**

IIIa.2F2. **Valmistoode**

IIIa.2G. **Stabiilsustestid**

IIIa.2H. **Muu teave**

IIIa.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)**

IIIa.3A. **Ohutustestid**

IIIa.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine:**

IIIa.3A2. **Farmakoloogia**

IIIa.3A2.1. **Farmakodünaamika**

IIIa.3A2.2. **Farmakokineetika**

IIIa.3A3. **Toksikoloogia**

IIIa.3A3.1. **Ühekordse doosi mürgisus**

IIIa.3A3.2. **Kordusdoosi mürgisus**

**▼ M1**

- IIIa.3A3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul
- IIIa.3A3.4. Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus
- IIIa.3A3.5. Genotoksilisus
- IIIa.3A3.6. Kantserogeensus
- IIIa.3A3.7. Erandid
- IIIa.3A4. Muud nõuded
- IIIa.3A4.1. Eriuringud
- IIIa.3A4.2. Mõju inimestele
- IIIa.3A4.3. Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele
- IIIa.3A5. Kasutajate ohutus
- IIIa.3A6. Keskkonnariski hindamine
- IIIa.3A6.1. Selliste veterinaarravimite keskkonnariski hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest
- IIIa.3A6.2. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnariski hindamine
- IIIa.3B. Jääkide tuvastamise testid
- IIIa.3B1. Toote identifitseerimine
- IIIa.3B2. Jääkide kadumine
- IIIa.3B3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod
- IIIa.4. 4. osa: Efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)
- IIIa.4A. Prekliinilised uuringud
- IIIa.4A1. Farmakoloogia
- IIIa.4A1.1. Farmakodünaamika
- IIIa.4A1.2. Farmakokineetika
- IIIa.4A2. Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele
- IIIa.4A3. Doosi määramine ja kinnitamine
- IIIa.4A4. Sihtloomaliigi ravimitaluvus
- IIIa.4B. Kliinilised uuringud
- IIIa.4B1. Üldpõhimõtted
- IIIa.4B2. Dokumendid
- IIIa.4B2.1. Prekliiniliste uuringute tulemused
- IIIa.4B2.2. Kliiniliste uuringute tulemused

▼ **M1****IIIb JAGU NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMI-  
TELE****IIIb.1. 1. osa: toimiku kokkuvõte****IIIb.2. 2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalise-keemiline, bioloogiline ja mikrobioloogiline teave)****IIIb.2.A. Toote kirjeldus****IIIb.2A1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis****IIIb.2A2. Tootearendus****IIIb.2B. Valmistamisviisi kirjeldus****IIIb.2C. Lähteainete tootmine ja kontrollimine****IIIb.2C1. Farmakopöades loetletud lähteained****IIIb.2C2. Farmakopöas loetlemata lähteained****IIIb.2C2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained****IIIb.2C2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained****IIIb.2D. Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal****IIIb.2E. Valmistootete kontrolltestid****IIIb.2F. Partiide ühetaolisus****IIIb.2G. Stabiilsustestid****IIIb.2H. Muu teave****IIIb.3. 3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)****IIIb.3A. Üldnõuded****IIIb.3B. Prekliinilised uuringud****IIIb.3C. Kliinilised uuringud****IIIb.3D. Keskkonnariski hindamine****IIIb.3E. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul nõutav hindamine****IIIb.3F. Prekliinilistesse uuringutesse lisatavad jääkide tuvastamise testid****IIIb.4. 4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)****IIIb.4A. Üldnõuded****IIIb.4B. Prekliinilised uuringud****IIIb.4C. Kliinilised uuringud****IV JAGU NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE****IV.1. Geneeriliste veterinaarravimite taotlused****IV.2. Hübriidsete veterinaarravimite taotlused****IV.3. Kombineeritud veterinaarravimite taotlused****IV.4. Teadval nõusolekul põhinevad taotlused****IV.5. Kirjanduse andmetel põhinevad taotlused****IV.6. Taotlused piiratud turgude jaoks****IV.7. Erandlikel asjaoludel esitatud taotlused**

**▼ M1****V JAGU TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED****V.1. Uudsed veterinaarravimid****V.1.1. Üldnõuded****V.1.2. Kvaliteedinõuded****V.1.3. Ohutusnõuded****V.1.4. Efektiivsusnõuded****V.1.5. Konkreetsed andmenõuded teavat liiki uudsetele ravimitele****V.1.5.1. Põhimõtted****V.1.5.2. Geeniteraapia veterinaarravimid****V.1.5.3. Regeneratiivse meditsiini, koetehnoloogia ja rakuteraapia veterinaarravimid****V.1.5.4. Spetsiaalselt fagoteraapias kasutamiseks välja töötatud veterinaarravim****V.1.5.5. Nanotehnoloogial põhinev veterinaarravim****V.1.5.6. RNA-antisensravis ja RNA-interferentsravis kasutatavad ravimid****V.2. Vaktsiiniantigeeni põhitoimik****V.3. Mitmetüveliste viiruste toimik****V.4. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia****V.5. Müügiloa saanud homöopaatilised veterinaarravimid**

▼ **M1**

## I JAGU

**ÜLDPÕHIMÕTTED JA -NÕUDED****I.1. Üldpõhimõtted**

- I.1.1. Artiklite 8 ja 18–25 kohasele müügiloa taotlusele lisatud dokumentatsioon esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning selles võetakse arvesse komisjoni avaldatud suunisdokumente ja ameti avaldatud elektroonilise vormi nõudeid.
- I.1.2. Müügiloa taotluse toimikut koostades juhivad taotlejad ka kõige ajakohasematest veterinaarravimite alastest teadmistest ning ameti avaldatud veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest.
- I.1.3. Veterinaarravimite asjakohaste toimikute puhul tuleb kohaldada Euroopa farmakopõa kõiki asjakohaseid monograafiaid, sealhulgas üldmonograafiaid ja üldpeatükke.
- I.1.4. Toimeaine(te) ja valmistootte valmistamisprotsess peab vastama heale tootmistavale.
- I.1.5. Taotlusele lisatakse kogu asjaomase veterinaarravimi hindamisega seotud asjakohane teave, olenemata sellest, kas see on ravimile soodus või ebasoodus. Eelkõige esitatakse kõik asjakohased andmed veterinaarravimi mittetäielike või katkestatud uuringute või testide kohta.

▼ **M2**

- I.1.6. Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid ning ravimijääkide uuringud ja prekliinilised ohutusuuringud tehakse vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivide 2004/10/EÜ <sup>(1)</sup> ja 2004/9/EÜ <sup>(2)</sup> head laboritava käsitlevatele sätetele.

▼ **M1**

- I.1.7. Kõik loomkatsed tehakse direktiivis 2010/63/EL sätestatud põhimõtteid arvesse võttes, olenemata katsete tegemise kohast.
- I.1.8. Toimikus esitatakse eraldi dokumendina keskkonnariski hinnang seoses direktiivi 2001/18/EÜ artikli 2 tähenduses geneetiliselt muundatud organisme (GMOsid) sisaldavate või neist koosnevate veterinaarravimite turule laskmisega. See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse komisjoni avaldatud suuniseid.
- I.1.9. Taotleja kinnitab müügiloa taotluse toimiku 1. osas, et tehniliste dokumentide kaitse ei kehti veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta esitatud andmetele, sealhulgas avalikult kättesaadavatele andmetele.

<sup>(1)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. veebruari 2004. aasta direktiiv 2004/10/EÜ, mis käsitleb keemiliste ainetega katsete tegemisel heade laboritavade põhimõtete rakendamist ja nende rakendamise tõendamist puudutavate õigusnormide ühtlustamist (ELT L 50, 20.2.2004, lk 44).

<sup>(2)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. veebruari 2004. aasta direktiiv 2004/9/EÜ heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta (ELT L 50, 20.2.2004, lk 28).

▼ **M1****I.2. Toimiku ülesehituse nõuded**

Veterinaarravimi müügiloa taotluse toimikus peavad olema alljärgnevad osad.

**I.2.1. 1. osa: toimiku kokkuvõte**

1. osa sisaldab I lisas kirjeldatud haldusteavet järgmiselt:

- a) 1A osa: punktid 1–4 ja 6.1–6.4;
- b) 1B osa: punkt 5;
- c) 1C osa: punkt 6.5.

Seoses artikli 35 lõike 1 punktiga 1 ja 1B osa punktiga 5.1 peab taotlus, milles tehakse ettepanek liigitada veterinaarravim „veterinaarretseptita väljastatavaks ravimiks“, hõlmama ravimi omaduste kriitilist ülevaadet, et põhjendada sellise liigituse sobivust, võttes arvesse siht- ja muude loomade ohutust, rahvatervist ja keskkonnaohutust, nagu on kirjeldatud artikli 34 lõike 3 punktides a–g esitatud kriteeriumides.

Iga kriitilise eksperdiaruande koostamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal. Selles esitatakse hinnang erinevatele testidele ja uuringutele, mis moodustavad müügiloa taotluse toimiku, ning käsitletakse kõiki aspekte, mis on olulised veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamisel. Selles näidatakse esitatud testide ja uuringute üksikasjalikud tulemused ning täpsed bibliograafilised viited. Samuti esitatakse viidatud bibliograafiliste viidete koopiad.

Kriitilise eksperdiaruande autor allkirjastab selle ja märgib sellele kuupäeva ning aruandele lisatakse teave autori hariduse, väljaõppe ja erialase töökogemuse kohta. Tehakse teatavaks autori ja taotleja kutsealane seotus.

Kriitilised eksperdiaruanded ja lisad sisaldavad täpseid ja selgeid ristviiteid tehnilistes dokumentides sisalduvale teabele.

Kui 2. osa esitatakse ühise tehnilise dokumendi (*Common Technical Document – CTD*) vormis, kasutatakse kvaliteeti käsitleva kriitilise eksperdiaruande esitamiseks kvaliteeti käsitlevat üldkokkuvõtet (*quality overall summary – QOS*).

Kriitiline eksperdiaruanne sisaldab 3. ja 4. osa puhul ka tabelina esitatud kokkuvõtet kõigist esitatud tehnilistest dokumentidest ja asjakohastest andmetest.

**I.2.2. 2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalisk-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)**

- 1) Farmatseutilised (füüsikalisk-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) kvaliteediandmed 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.

▼ M1

- 2) Kohaldada tuleb Euroopa farmakopöa kõiki monograafiaid, sealhulgas erimonograafiaid, üldmonograafiaid ja üldpeatükke. Põhjustatud vastuväidete puudumise korral tuleb immunoloogiliste veterinaarravimite puhul kohaldada Euroopa farmakopöa kõiki monograafiaid, sealhulgas erimonograafiaid, üldmonograafiaid ja üldpeatükke. Kui monograafiat ei ole Euroopa farmakopöas esitatud, võib kohaldada liikmesriigi farmakopöa monograafiat. Kui ainet 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, mille vajaduse korral lisatakse tõlge. Esitatakse andmed, et tõendada monograafia sobivust aine kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks.
- 3) Kui kasutatakse muid kui farmakopöas nimetatud teste, tuleb selliste testide kasutamist põhjendada, esitades tõendid, et farmakopöa kohaselt testituna vastavad materjalid farmakopöa asjakohases monograafias ettenähtud kvaliteedinõuetele.
- 4) Kõikides analüüsi ja kvaliteedikontrolli katsemenetlustes võetakse arvesse kehtestatud suuniseid ja nõudeid. Esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kõiki katsemenetlus(t)e üksikasju kirjeldatakse piisavalt täpselt, et neid oleks võimalik pädeva asutuse nõudmise korral kontrolltestides korrata ja et pädev asutus saaks neid nõuetekohaselt hinnata. Kõiki kasutatavaid seadmeid ja vahendeid kirjeldatakse piisavalt ja asjakohasel juhul lisatakse diagramm. Laboris kasutatavate reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral valmistamisviis. Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas esitatud katsemenetluste puhul võib kirjelduse asendada üksikasjaliku viitega asjaomasele farmakopöale.
- 5) Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.
- 6) Toimeaine ja/või valmistoote farmatseutilist (füüsikalis-keemilist, bioloogilist või mikrobioloogilist) kvaliteeti käsitlevad andmed võib toimikusse lisada ühise tehnilise dokumendi vormis.
- 7) Bioloogiliste veterinaarravimite, sealhulgas immunoloogiliste ravimite puhul lisatakse toimikusse teave valmistoote preparaadi valmistamiseks vajalike lahustite kohta. Bioloogilist veterinaarravimit käsitletakse ühe tootena, isegi kui erinevate manustamisteede või -viiside tarbeks on valmistoote erinevate preparaatide valmistamiseks vaja rohkem kui üht lahustit. Bioloogiliste veterinaarravimitega kaasa pandavad lahustid võib pakendada koos toimeainepudelitega või eraldi.
- 8) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

▼ M1I.2.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)**

- 1) Ohutusuuringute toimik sisaldab järgmist:
  - a) käesoleva osa kohaselt tehtud testide kokkuvõttev aruanne koos üksikasjalike viidetega avaldatud kirjandusele, sealhulgas kõigi saadud tulemuste objektiivne arutelu. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ja põhjendatakse nende tegematajätmist, samuti märgitakse tehtud alternatiivuuringud ja põhjendatakse nende tegemist;

▼ M2

- b) prekliiniliste ohutusuuringute puhul vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta koos aruteluga panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendusega uuringu heale laboritavale mittevastavuse kohta.

▼ M1

- 2) Toimik sisaldab järgmist:
  - a) toimikus esitatud kõikide uuringute ja testide sisujuht;
  - b) põhjendus mis tahes liiki uuringu ja testi tegematajätmise kohta;
  - c) selgitus alternatiivse uuringu või testi tegemise kohta;
  - d) arutelu panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring või test võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendus heale laboritavale mittevastavuse staatuse kohta.

I.2.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)**

- 1) Ravimi efektiivsuse toimik sisaldab kõiki prekliinilisi ja kliinilisi dokumente, mis on veterinaaravimi jaoks nii soodsad kui ka ebasoodsad, et võimaldada anda objektiivne üldhinnang toote kasu ja riski vahelisele tasakaalule.
- 2) Efektiivsusuuringute toimik sisaldab järgmist:
  - a) käesoleva osa kohaselt tehtud testide kokkuvõttev aruanne koos üksikasjalike viidetega avaldatud kirjandusele, sealhulgas kõigi saadud tulemuste objektiivne arutelu. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ja põhjendatakse nende tegematajätmist, samuti märgitakse tehtud alternatiivuuringud ja põhjendatakse nende tegemist;

▼ M2

- b) prekliiniliste ohutusuuringute puhul vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta koos aruteluga panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendusega uuringu heale laboritavale mittevastavuse kohta.

▼ M1

- 3) Toimik sisaldab järgmist:
  - a) toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;
  - b) põhjendus mis tahes liiki uuringu tegematajätmise kohta;
  - c) selgitus alternatiivse uuringu tegemise kohta.

▼ **M1**

- 4) Käesolevas osas kirjeldatud uuringute eesmärk on tõendada veterinaarravimi efektiivsust. Kõiki taotleja väiteid seoses ravimi omaduste, toimete ja kasutamisega peab saama täielikult kinnitada müügiloa taotluses sisalduvate konkreetsete uuringute abil.
- 5) 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.
- 6) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud (väliuuringud) hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt.
- 7) Enne iga väliuuringu algust tuleb uuringus kasutatavate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku teavitatakse kirjalikult uuringus osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud.

1.2.5. **Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või müügiloa toimikutele**

- 1) Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või konkreetset liiki müügiloa toimikutele on esitatud käesoleva lisa järgmistes jagudes:
  - a) II jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid muude veterinaarravimite taotlustele peale bioloogiliste veterinaarravimite;
  - b) III jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid bioloogiliste veterinaarravimite taotlustele:
    - i) IIIa jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid muude bioloogiliste veterinaarravimite taotlustele peale immunoloogiliste veterinaarravimite;
    - ii) IIIb jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid immunoloogiliste veterinaarravimite taotlustele;
  - c) IV jaos kirjeldatakse konkreetset liiki müügiloa toimikutele esitatavaid nõudeid;
  - d) V jaos kirjeldatakse nõudeid eriliiki veterinaarravimite toimikutele.

## II JAGU

### NÕUDED SEOTES MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

Muudele veterinaarravimitele peale bioloogiliste veterinaarravimite kohaldatakse järgmisi üksikasjalikke nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

II.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte**

Vt I jagu.

II.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikaline-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)**

**▼ M1****II.2A. Toote kirjeldus****II.2A1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

- 1) Ravimi kõigi komponentide kvalitatiivse koostise all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab järgmist:
  - a) toimeaine(d);
  - b) abiained, abiainetekomponendid, olenemata liigist või kasutatavast kogusest, sealhulgas värvained, konservandid, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid;
  - c) suu kaudu või muul viisil loomadele manustamiseks mõeldud muud veterinaarravimi katekomponendid, näiteks kapslid, želatiinikapslid, intraruminaalsed vahendid;
  - d) kõik asjakohased andmed esmapakendi ja, kui see on asjakohane, siis ka välispakendi kohta ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamise- või manustamisvahendite kohta, mis antakse veterinaarravimiga kaasa.
- 2) Ilma et see piiraks artikli 8 muude sätete kohaldamist, hõlmab veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärase terminoloogia“ järgmist:
  - a) Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul kõnealuse monograafia põhinimetuse koos viitega asjaomasele farmakopöale;
  - b) muude ainete puhul Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus;
  - c) rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetusega komponente kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;
  - d) värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivile 2009/35/EÜ.
- 3) Veterinaarravimite kõigi toime- ja abiainetekomponentide kvantitatiivse koostise esitamiseks on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja kindlaks määrata iga toime- ja abiaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosi-, massi- või ruumalaühiku kohta.
- 4) Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa keemiliselt määratleda. Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, 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.

▼ **M1**

- 5) Kvantitatiivsele koostisele lisatakse järgmised andmed:
- a) ühekordse doosi preparaatide puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tootepakendis, võttes arvesse toote kasutatavat mahtu vajaduse korral pärast selle lähteoleku taastamist;
  - b) tilkadena manustatavate veterinaarravimite puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tilgas või preparaadi 1 milliliitrile või 1 grammile vastavas tilkade arvus;
  - c) mõõdetud koguses manustatavate ravimvormide puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud mõõdetud koguse kohta.
- 6) 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.
- 7) Veterinaarravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liidus müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, väljendatakse süstemaatiliselt toimeaine kvantitatiivseid andmeid molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud veterinaarravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

**II.2A2. Tootarendus**

- 1) Esitatakse selgitus koostise, komponentide, pakendi, abiainetes eeldatava toime kohta valmistootes ja valmistoote tootmismeetodi kohta, sealhulgas põhjendus meetodi valiku kohta ja üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta. Selgitusele lisatakse farmaatsiaalast arendustööd käsitlevad teaduslikud andmed. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega. Mikrobioloogilisi omadusi (mikrobioloogiline puhtus ja mikroobivastane toime) ja kasutamissjuhendeid peetakse veterinaarravimi kavandatava kasutuse puhul sobivaks müügiloo taotluse toimikus esitatud kujul.
- 2) Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega.
- 3) Kavandatavad pakendi suurused peavad olema põhjendatud, vastates kavandatavale manustamisteele, annustamisele ja sihtliikidele, eelkõige mikroobivastaste (toime)ainete puhul.
- 4) Kui valmistootelega on kaasas doseerimisvahend, tuleb esitada teave annus(t)e täpsuse kohta.
- 5) Kui valmistootelega soovitatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.
- 6) Söödale lisamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul esitatakse järgmine teave: lisamismäär, lisamisjuhised, homogeensus söödas ja vastavus/sobiv sööt.

▼ **M1****II.2B. Valmistamisviisi kirjeldus**

- 1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.
- 2) Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:
  - a) kavandatava(te) müügipartii(de) tegelik valmistamise reglement koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega. Esitatakse teave kõigi ainete kohta, mis võivad tootmise käigus kaduda; esitatakse ravimisse liias lisatud koostisainete kogused;
  - b) jutustavas laadis kirjeldus valmistamise eri etappide kohta koos teabega protsessi töötingimuste kohta ja protsessi vooskeemiga;
  - c) pideva valmistamise korral täielikud andmed valmistoote ühetahulisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta. Esitatakse teave partii määratlemise kohta (näiteks võib partiid esitada vahemikena, lähtudes ajaperioodist või tootekogusest);
  - d) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetalas neid tehakse, ja heakskiitmiskriteeriumid;
  - e) eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks ja vajaduse korral tootmismahus partiide valmistamisprotsessi valideerimise skeem;
  - f) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmatamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

**II.2C. Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

- 1) Käesolevas punktis tähendab „lähteaine“ toimeaineid, abiaineid ja pakendeid (esmapakend koos selle sulgemissüsteemiga ning vajaduse korral välispakend ja veterinaarravimiga kaasnevad doseerimisvahendid).
- 2) Toimikusse lisatakse teave kõikide lähteainepartiide kvaliteedikontrolliks tehtavate testide kohta ning nende spetsifikatsioonid.
- 3) Lähteainetega tehtavad regulaarsed testid peavad vastama toimikus esitatule.
- 4) 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.
- 5) Kui viidatakse sobivussertifikaadile, kinnitab tootja taotlejale kirjalikult, et valmistamisprotsessi ei ole muudetud pärast EDQM-ilt sobivussertifikaadi saamist. Kui sertifikaadi väli „teabekasutusnõusolek“ on täidetud ja allkirjastatud, loetakse see nõue täidetuks, ilma et oleks vaja täiendavat kinnitust.

▼ **M1**

- 6) Läheteinete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.

II.2C1. **Toimeaine(d)**

- 1) Nõutavad andmed esitatakse ühel kolmest punktides 2–4 kirjeldatud viisist.

- 2) Esitatakse järgmised andmed:

a) toimeaine nimetus ja struktuur ning füüsikalis-keemiliste ja muude asjakohaste omaduste loetelu, eelkõige toimeaine ohutus ja efektiivsust mõjutada võivad füüsikalis-keemilised omadused. Asjakohasel juhul sisaldavad molekulaarstruktuuri tõendid aminohapete järjestuse skeemi ja suhtelist molekulmassi;

b) teave valmistamisprotsessi kohta sisaldab toimeaine valmistamisprotsessi kirjeldust, mis annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine valmistamisega. Loetletakse kõik toimeaine(te) valmistamiseks vajalikud materjalid, näidates, millises valmistamisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavandatava kasutuse jaoks asjakohastele standarditele;

c) teave kvaliteedikontrolli kohta sisaldab kõikides kriitilistes järkudes tehtud teste (sealhulgas heakskiitiskriteeriume), teavet kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning vajaduse korral protsessi valideerimise ja/või hindamise uuringuid. Kui see on asjakohane, esitatakse ka toimeainete suhtes kohaldatavate analüüsimetodite valideerimisandmed;

d) teabes lisandite kohta näidatakse eeldatavad lisandid koos tähelestatud lisandite määrade ja laadiga. Samuti esitatakse vajaduse korral teave kõnealuste lisandite ohutuse kohta.

- 3) Toimeaine peatoimik

Mittebioloogilise toimeaine korral võib taotleja ette näha, et toimeaine tootja esitab toimeaine kohta punktis 2 viidatud teabe vahetult pädevatele asutustele toimeaine peatoimiku kujul. Sel juhul esitab toimeaine tootja taotlejale kõik andmed (taotleja osa toimeaine peatoimikus), mida taotleja võib vajada veterinaarravimi eest vastutuse võtmisel. Toimeaine tootja poolt taotlejale esitatud andmete koopiat lisatakse ravimi toimikusse. Toimeaine tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et ta tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata.

- 4) Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaat

Esitatakse sobivussertifikaat ja kõik lisaandmed, mis on asjakohased sobivussertifikaadiga hõlmamata ravimvormi puhul.

▼ **M1****II.2C1.1. Farmakopöades loetletud toimeained**

- 1) Toimeaineid, mis vastavad Euroopa farmakopöa nõuetele või Euroopa farmakopöa monograafia puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, peetakse piisavalt vastavaks artiklile 8. Sel juhul asendatakse analüüsimeetodite ja -menetluste kirjeldus igas asjaomases lõigus täpse viitega kõnealusele farmakopöale.
- 2) 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 heakskiitmiskriteeriume koos valideeritud katsemenetlustega.
- 3) Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa hoidja esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed väidetava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

**II.2C1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained**

- 1) Farmakopöas loetlemata toimeaineid kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:
  - a) komponendi nimetus vastavalt alajao II.2A1 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 ka 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 heakskiitmiskriteeriume valmistoote selliste parameetrite kontrollimiseks nagu steriilsus ning vajaduse korral valideeritakse meetodid;
  - f) taimsete või loomsete kompleksainetega seoses tehakse vahet 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 põhianete rühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimeetodit.

▼ **M1**

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

**II.2C1.3. Füüsikalised-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust**

Toimeainete üldise kirjelduse ühe osana esitatakse järgmised toimeainete andmed, kui nendest sõltub veterinaarravimi biosaadavus:

- a) kristallilisus ja lahustuvus;
- b) osakeste suurus;
- c) hüdrateerimisaste;
- d) õli/vee jaotustegur;
- e) pK/pH väärtused.

Punkte a–c ei kohaldata ainete suhtes, mida kasutatakse ainult lahuses.

**II.2C2. Abiained**

- 1) Abiaineid, mis vastavad Euroopa farmakopöa nõuetele või Euroopa farmakopöa monograafia puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, peetakse piisavalt vastavaks artiklile 8. Sel juhul asendatakse analüüsimeetodite ja -menetluste kirjeldus igas asjaomasel lõigus täpse viitega kõnealusele farmakopöale. Vajaduse korral täiendatakse monograafia nõudeid testidega, mille eesmärk on kontrollida selliseid näitajaid nagu osakeste suurus, steriilsus ja/või solvendiäägid.
- 2) Farmakopöa monograafia puudumise korral tuleb esitada soovitus spetsifikatsiooni kohta ning seda põhjendada. Järgida tuleb alajao II.2C1.2 lõike 1 punktides a–e sätestatud nõudeid toimeainete spetsifikatsioonidele. Esitatakse kavandatud meetodid ja asjaomased valideerimisandmed.
- 3) Esitatakse deklaratsioon, mis kinnitab, et veterinaarravimitesse lisatavad värvained vastavad Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2009/35/EÜ<sup>(3)</sup> nõuetele, välja arvatud juhul, kui müügiloa taotluses käsitletakse teatavaid paikseks kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimeid, näiteks ravimit sisaldavaid kaelarihmu või kõrvamärke.
- 4) Tuleb esitada deklaratsioon, mis kinnitab, et kasutatud värvained vastavad komisjoni määruses (EL) nr 231/2012<sup>(4)</sup> sätestatud puhtuse kriteeriumidele.
- 5) Uute abiaainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos kliinilisi ja mitte-kliinilisi ohutusalasid andmeid toetavate ristiidetega. Värvainete puhul loetakse piisavaks punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

<sup>(3)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. aprilli 2009. aasta direktiiv 2009/35/EÜ ravimite lisatavate värvainete kohta (ELT L 109, 30.4.2009, lk 10).

<sup>(4)</sup> Komisjoni 9. märtsi 2012. aasta määrus (EL) nr 231/2012, millega kehtestatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1333/2008 II ja III lisas loetletud toidu lisaiainete spetsifikatsioonid (ELT L 83, 22.3.2012, lk 1).

▼ **M1****II.2C3. Pakend (pakendid ja sulgemissüsteemid)****II.2C3.1. Toimeaine**

- 1) Esitatakse teave toimeaine pakendi ja selle sulgemissüsteemi kohta, sealhulgas iga esmapakendi materjali nimetus ja nende spetsifikatsioonid. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks toimeaine füüsilise olekuga (vedel, tahke).
- 2) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine sobivussertifikaat, milles täpsustatakse pakend ja selle sulgemissüsteem, võib kõnealuse lähteaine toimeaine pakendit ja selle sulgemissüsteemi käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega kehtivale sobivussertifikaadile.
- 3) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine peatoimik, milles täpsustatakse pakend ja selle sulgemissüsteem, võib kõnealuse lähteaine toimeaine pakendit ja selle sulgemissüsteemi käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega toimeaine peatoimikule.

**II.2C3.2. Valmistooted**

- 1) Esitatakse teave valmistooted pakendi ja selle sulgemissüsteemi ning mis tahes vahendi kohta, sealhulgas iga esmapakendi materjali nimetus ja nende spetsifikatsioonid. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks veterinaarravimi manustamistee ja ravimvormi füüsilise olekuga (vedel, tahke).
- 2) Farmakopöa monograafia puudumise korral esitatakse soovitus pakendimaterjali spetsifikatsiooni kohta ning põhjendatakse seda.
- 3) Liidus esimest korda kasutatavate ja tootega kokkupuutuvate pakendimaterjalide puhul esitatakse teave nende koostise, valmistamise ja ohutuse kohta.

**II.2C4. Bioloogilise päritoluga ained**

- 1) Kooskõlas asjakohaste suunistega esitatakse teave veterinaarravimite valmistamisel kasutatud kõigi bioloogilist päritolu (inim-, loomset, taimset päritolu või mikroorganismide toodetud) materjalide lähteaine, töötlemise, iseloomustuse ja kontrolli kohta, sealhulgas viirusohutuse andmed.
- 2) Esitatakse dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega seotud loomse päritoluga materjal vastab juhiste loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski 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.

**II.2D. Valmistamisprotsessi isoleeritud vahesaadustega tehtavad kontrolltestid**

- 1) Käesolevas alajaos tähendab „isoleeritud vahesaadus“ osaliselt töödeldud materjali, mida võib ladustada kindla aja jooksul ja mida tuleb täiendavalt töödelda, enne kui sellest saab valmistooted.

**▼ M1**

- 2) Igale vahesaadusele määratakse spetsifikatsioon ning vajaduse korral kirjeldatakse ja valideeritakse analüüsimeetodid.
- 3) Esitatakse vahesaaduse esmapakendil esitatud teave, kui see erineb valmistoote omast.
- 4) Stabiilsusuuringutest tulenevate andmete alusel määratakse kindlaks vahesaaduse säilimisaeg ja säilitamistingimused.

**II.2E. Valmistoote kontrolltestid**

- 1) Valmistoote kontrollimisel moodustavad kontrollitava valmistoote partii kõik ravimvormi ühikud, mis on toodetud samast materjali algkogusest ning läbinud sama valmistamis- ja/või steriliseerimistimingute jada. Pideva tootmise korral võib esitada partii suuruse vahemikena, lähtudes ajaperioodist või tootekogusest.
- 2) Loetletakse valmistoote tehtavad testid. Esitatakse kavandatud spetsifikatsiooni põhjendus. Nende testide osas, mida ei tehta regulaarselt, märgitakse sagedus ja seda põhjendatakse. Nimetatakse turulelaskmise kriteeriumid.
- 3) Toimik peab sisaldama enne valmistoote turulelaskmist tehtud kontrolltestide andmeid ja nende valideerimist. Need esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.
- 4) Kui kasutatakse katsemenetlusi ja heakskiitmiskriteeriume, mis erinevad Euroopa farmakopöa asjakohastes monograafiates ja üldpeatükkides või nende puudumise korral liikmesriigi farmakopöas nimetatutest, tuleb neid katsemenetlusi ja heakskiitmiskriteeriume põhjendada, esitades tõendid, et kõnealuste monograafiate kohaselt testituna vastab valmistoode asjaomase ravimvormi kõnealuses farmakopöas ettenähtud kvaliteedinõuetele.

**II.2E1. Valmistoote üldised omadused**

- 1) Valmistoote testimisel tehakse alati teatavaid teste toote üldiste omaduste kontrollimiseks. Kui kohaldatakse selliseid kontrolltestide, hõlmavad need keskmise massi/mahu ja suurimate lubatud kõrvalekallete määramist, mehaanilisi ja füüsikalisi teste, välimust, füüsikalisi omadusi, nagu pH väärtus või osakeste suurus. Taotleja määrab iga kõnealuse omadusega seotud normid ja heakskiitmiskriteeriumid.
- 2) Kui testide tingimusi ja vajaduse korral kasutatud seadmeid/aparaatuuri ning standardeid ei ole kantud Euroopa farmakopöasse või liikmesriigi farmakopöasse, tuleb neid piisavalt üksikasjalikult kirjeldada; sama kehtib ka sel juhul, kui ei ole võimalik kohaldada kõnealuste farmakopöadega ettenähtud meetodeid.

**II.2E2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs**

- 1) Toimeaine(d) identifitseeritakse ja analüüsitakse kas tootepartii representatiivse proovi alusel või mitmel üksikult analüüsitaval doosiühikul.

**▼ M1**

- 2) Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeaine sisalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni  $\pm 5\%$ .
- 3) Teatavatel erandjuhtudel, kui on tegemist eriti keeruliste segudega, mille väga arvukate või väga väikeses koguses esinevate toimeainete analüüsimisel on vaja keerulisi uuringuid, mida on raske läbi viia iga tootepartii puhul, võidakse üks või mitu valmistoote toimeainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi vaheetappidel. Sellist lihtsustatud meetodit ei või laiendada asjaomaste ainete iseloomustamisele. Sellisele meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida ravimi vastavust spetsifikatsioonile pärast selle turulelaskmist.
- 4) *In vivo* või *in vitro* bioloogilised analüüsid on kohustuslikud, kui füüsikalise-keemilised meetodid ei anna piisavat teavet toote kvaliteedi kohta. Selline analüüs sisaldab 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.
- 5) Kohe pärast tootmist määratakse üksikute ja kõikide lagunemisproduktide suurimad lubatud piirnormid. Tuleb põhjendada lagunemisproduktide lisamist spetsifikatsiooni või sellest väljajätmist.

**II.2E3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs**

Identifitseerimistest ning ülem- ja alammääratest on kohustuslikud iga üksiku mikroobivastase 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 turulelaskmiseks vabastamisel tuleb teha ka antioksidantide alammäära test.

**II.2E4. Mikrobioloogiline kontroll**

Analüütilistesse andmetesse lisatakse mikrobioloogiliste testide sellised üksikasjad nagu steriilsus ja bakteriaalsed endotoksiinid, kui kõnealuseid teste tehakse regulaarselt toote kvaliteedi kontrollimiseks.

**II.2E5. Partiide ühetaolisus**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonile, esitatakse partiide andmed, mis hõlmavad kavandatud tootmiskohas (tootmiskohtades) kirjeldatud tootmisprotsessile vastavalt valmistatud umbes [3] partiil tehtud kõigi testide tulemusi.

**II.2E6. Muu kontroll**

Kontrollitakse kõiki muid ravimi kvaliteedi kinnitamiseks vajalikuks peetavaid teste.

**▼ M1****II.2F. Stabiilsustest****II.2F1. Toimeaine(d)**

- 1) Täpsustatakse toimeaine taastestimisaeg ja säilitamistingimused, välja arvatud juhul, kui valmistoote tootja testib toimeainet uuesti kohe enne selle kasutamist valmistoote valmistamisel.
- 2) Esitatakse stabiilsusandmed, et tõendada toimeaine kvaliteedi muutumist ajas eri keskkonnategurite mõjul ning vajaduse korral toetada määratletud taastestimisaja ja säilitamistingimuste andmeid. Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega.
- 3) Kui kavandatava lähteaine toimeaine sobivussertifikaat on kättesaadav ning selles täpsustatakse taastestimisaeg ja säilitamistingimused, võib kõnealuse lähteaine toimeaine stabiilsusandmed asendada viitega kehtivale sobivussertifikaadile.
- 4) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine peatoimik, milles täpsustatakse stabiilsusandmed, võib kõnealuse lähteaine toimeaine stabiilsust käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega toimeaine peatoimikule.

**II.2F2. Valmistoode**

- 1) Kirjeldatakse uuringuid, mille abil on määratud kindlaks taotleja pakutud kõlblikkusaeg, soovitatavad säilitamistingimused ning spetsifikatsioonid kõlblikkusaja lõpul.
- 2) Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega.
- 3) Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või lahjendada, tuleb esitada asjaomastele stabiilsusandmetele tuginevad andmed kasutamiskõlblikuks muudetud/lahjendatud toote kavandatud kõlblikkusaja ja spetsifikatsiooni kohta.
- 4) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kasutamisspetsifikatsioon.
- 5) Kui valmistoode võib anda lagunemisprodukte, peab taotleja need produktid nimetama ning märkima nende puhul kasutatud määramis- ja katsemenetlused.
- 6) Kui stabiilsusandmed näitavad, et toimeaine väheneb säilitamisel, sisaldab valmistoote kontrolltestide kirjeldus asjakohasel juhul nende kõnealuses aines toimunud muutuste keemilisi või toksikoloogilis-farmakoloogilisi uuringuid ning võimaluse korral lagunemisproduktide iseloomustust ja/või analüüsi.

**▼ M1**

- 7) Esitatakse lagunemisproduktide suurim lubatud individuaalne ja kogupiinorm kõlblikkusaja lõpul ning seda põhjendatakse.
- 8) Stabiilsustestide tulemuste põhjal loetletakse valmistootel selle kõlblikkusaja jooksul tehtud testid ja nende heakskiitmiskriteeriumid ning neid põhjendatakse.
- 9) Järeldused peavad sisaldama analüüsitulemusi, millega põhjendatakse kavandatud kõlblikkusaega ja vajaduse korral kasutusaega soovitatud säilitamistingimustes.
- 10) Söödale lisamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul esitatakse ka teave söödale lisamise järgse stabiilsuse ja kavandatava kõlblikkusaja kohta. Samuti esitatakse spetsifikatsioon ravimsööda kohta, mis on valmistatud kõnealuseid veterinaarravimeid kasutades kooskõlas soovitatud kasutusjuhistega.

**II.2G. Muu teave**

Selle punkti alusel võib toimikusse lisada veterinaarravimi kvaliteediga seonduva teabe, mida mujal selles osas ei ole käsitletud.

**II.3 3. OSA: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)**

- 1) Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:
  - a) uuringukava koopia (protokoll);
  - b) vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;
  - c) kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;
  - d) testimissüsteemi kirjeldus ja põhjendus;
  - e) saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;
  - f) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
  - g) tulemuste arutelu, esitades märkused täheldatud ja mittetäheldatud toime tasemete ning mis tahes ebatavaliste tulemuste kohta;
  - h) labori nimi;
  - i) uuringu juhi nimi;
  - j) allkiri ja kuupäev;
  - k) uuringu tegemise koht ja ajavahemik;
  - l) lühendite ja koodide selgitus, olenemata sellest, kas need on rahvusvaheliselt tunnustatud või mitte;
  - m) matemaatiliste ja statistiliste menetluste kirjeldus.

**▼ M1**

- 2) Avaldatud uuringud võib vastu võtta, kui need sisaldavad piisavalt andmeid ja üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist. Uurimis-meetodeid kirjeldatakse kordamist võimaldava üksikasjalikkusega ning uurija tõendab nende kehtivust. Kokkuvõtteid uuringutest, mille kohta ei ole kättesaadavad üksikasjalikud aruanded, ei ole vastuvõetavad dokumendid. Et täita teatavad ohutusnõuded, võib viidata Euroopa avalikele ravimijääkide piirnormide hindamise aruan- netele (EPMAR), kui ainet on varem hinnatud ravimijääkide piir- normi määramiseks. Kui viidatakse EPMARile, ei ole vaja esitada uuringuid, mida on ravimijääkide piirnormide hindamise raames juba hinnatud; esitada tuleb ainult uued uuringud, mis ei ole ravimijääkide piirnormide hindamiseks kättesaadavad. Kui kokkupuuteviis (näiteks kasutajal) ei ole sama, mida kasutatakse vastavalt komisjoni määru- sele (EL) 2018/782, <sup>(5)</sup> võib olla vaja teha uusi uuringuid.

**II.3A. Ohutustestid**

- 1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:
- a) veterinaarravimi võimalik mürgisus ning igasugune ohtlik või soovimatu toime sihtliigile, mis võib tekkida kavandatud kasutus- tingimustes;
  - b) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veteri- naarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;
  - c) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.
- 2) Mõnel juhul on vaja testida lähteainet metaboliitide suhtes, kui asja- omased jäägid sisaldavad metaboliite.
- 3) Abiainet, mida kasutatakse veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, käsitletakse samamoodi nagu toimeainet.

**II.3A1. Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine**

- a) Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus (INN);
- b) rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (Internation- al Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus;
- c) Chemical Abstract Service'i antud number;
- d) terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus;
- e) sünonüümid ja lühendid;
- f) struktuurivalem;

<sup>(5)</sup> Komisjoni 29. mai 2018. aasta määrus (EL) 2018/782, millega kehtestatakse määruses (EÜ) nr 470/2009 osutatud riskihindamise ja riskijuhtimiselaste soovitude metodoloogilised põhimõtted (ELT L 132, 30.5.2018, lk 5).

**▼ M1**

- g) molekulivalem;
- h) molekulmass;
- i) puhtusaste;
- j) lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;
- k) füüsikaliste omaduste kirjeldus:
  - i) sulamistemperatuur,
  - ii) keemistemperatuur,
  - iii) aururõhk,
  - iv) lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril,
  - v) tihedus,
  - vi) valguse murdumine, optiline pöörang jne;
- l) ravimi täpne koostis.

**II.3A2. Farmakoloogia**

- 1) Veterinaarravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleb lisada katseloomadel ja sihtliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud. Vajaduse korral võib esitada ristviited toimiku 4. osas esitatud uuringutele.
- 2) Kui veterinaarravimi farmakoloogiline toime ilmneb ilma mürgistusreaktsioonita või dooside puhul, mis on mürgistuse tekkimiseks liiga väikesed, võetakse kõnealust farmakoloogilist toimet veterinaarravimi kasutusohutuse hindamisel arvesse.
- 3) Ohutusdokumendid peavad alati sisaldama katseloomadel tehtud farmakoloogiliste uuringute üksikasjalikke andmeid ning sihtlooma kliinilistes uuringutes kogutud asjakohast teavet.

**II.3A2.1. Farmakodünaamika**

Esitatakse teave toimeaine(te) toimimismehhanismide kohta ning samuti teave esmaste ja teiseste farmakodünaamiliste mõjude kohta, et aidata mõista mis tahes kõrvaltoimeid loomuuuringutes. Üksikasjalikud andmed ravitoimega seotud farmakodünaamiliste omaduste kohta esitatakse toimiku 4A osas.

**II.3A2.2. Farmakokineetika**

Esitatakse andmed toimeaine ja selle metaboliitide säilimise kohta katseloomades; kõnealused andmed hõlmavad imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist. Andmed on seotud doosi/toime alaste tähelepanekutega farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes eesmärgiga määrata kindlaks piisav kokkupuude.

▼ **M1****II.3A3. Toksikoloogia**

1) Toksikoloogiat käsitlevate dokumentide puhul järgitakse ameti avaldatud suuniseid üldise lähenemisviisi kohta testimisel ning suuniseid eriuuringute tegemiseks. Üldiselt tehakse mürgisuse uuringud toimeaine(te)ga, mitte valmistoodetega, kui ei ole konkreetselt nõutud teisiti.

2) Loomkatsed viiakse läbi katseloomade väljakujunenud liinidega, mille kohta on (eelistatavalt) olemas varasemad andmed.

3) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

a) akuutse üledoosi võimalikku toimet sihtliigile;

b) ettekattemata manustamise võimalikku mõju inimesele;

c) doose, mida võib otstarbekohaselt kasutada kordusdoosi mürgisuse uurimisel.

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

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

4) 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.

Tavaliselt piisab kordusdoosi mürgisuse uuringust ühel katseloomaliigil. Kõnealust uuringut võib asendada sihtloomal tehtud uuring. Manustamissagedus ja -tee ning uuringu pikkus tuleb valida vastavalt kavandatud kliinilistele kasutustingimustele ja/või kasutaja kokkupuutele. Taotleja peab uuringute ulatust ja pikkust ning dooside valikut põhjendama.

5) Taluvus sihtloomaliigi puhul

Kõigi alajao II.4A4 (sihtloomaliigi ravimitaluvus) 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. Toimiku 4. osasse lisatakse täielikud aruanded kõnealuste uuringute kohta.

▼ M1

- 6) Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus

Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

Aretusloomadel kasutamiseks ettenähtud toodete puhul tuleb esitada veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunise GL43 kohased paljunemisvõime ohutusuuringud. Kasutajale avalduva mõju hindamiseks ei eeldata katseloomade paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uuringuid.

- 7) Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

Sihtloomaliigile avalduva mõju hindamiseks ei nõuta arengut mõjutava mürgisuse uuringuid toodete puhul, mis on ette nähtud kasutamiseks üksnes muudel kui aretusloomadel. Muude toodete puhul tehakse arengut mõjutava mürgisuse uuring vähemalt ühel liigil, mis võib olla sihtliik. Kui uuring viiakse läbi sihtliikidel, esitatakse siin kokkuvõtte ja uuringu täielik aruanne lisatakse toimiku 4. osasse.

Kõikidel juhtudel, kui võib eeldada kasutaja märkimisväärset kokkupuudet, tehakse kasutajaohutuse hindamiseks arengut mõjutava mürgisuse standardtestid, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL32 ja OECD suuniste kohased testid).

- 8) Genotoksilisus

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

Toimeaine(te)l tehakse seeria genotoksilisuse standardteste, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL23 ja OECD suuniste kohased testid).

- 9) Kantserogeensus

Kantserogeensus testi vajalikkuse üle otsustamisel võetakse arvesse genotoksilisuse testide tulemusi, struktuuri ja toime suhet ning kordusdoositestide järeldusi, mis võivad viidata hüper- või neoplastilistele muudatustele.

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

Kantserogeensus testid viiakse läbi vastavalt kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL28 ja OECD suuniste kohased testid).

**▼ M1**

## 10) Erandid

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

- a) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse veterinaarravimit suukaudselt, või
- b) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et kasutajal on veterinaarravimiga suukaudne kokkupuude.

II.3A.4. **Muud nõuded**II.3A.4.1. **Eriuuringud**

Teatavate ainerühmade puhul või kui kordusdoosi uuringute käigus täheldatud toime loomadele hõlmab muutusi, mis osutavad näiteks immuuntoksilisusele, neurotoksilisusele või endokrinoloogiliste 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.

Kui toote puhul võib esineda kokkupuudet naha ja silmadega, tuleb esitada ärritus- ja ülitundlikkusuuringud. Need uuringud tehakse lõpliku koostisega.

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

II.3A.4.2. **Mõju inimestele**

Esitatakse andmed selle kohta, kas veterinaarravimi farmakoloogilisi toimeaineid kasutatakse 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, kui need on avalikult kättesaadavad.

II.3A.4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele**

Selles punktis kirjeldatud andmenõuded on seotud antibakteriaalsete ainetega ega pruugi olla täielikult kohaldatavad muud liiki antimikroobikumidele (nagu viirusevastased ained, seenevastased ja algloomavastased ained), kuigi põhimõtteliselt võib neid nõudeid asjakohasel juhul järgida.

Veterinaarravimite puhul on vajalikud andmed inimeste tervist mõjutavate ja veterinaarravimite kasutamisega seostatavate resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on sellise resistentsuse arenemise ja valikumechanism eriti oluline. Taotleja esitab vajaduse korral meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks.

▼ **M1**

Sihtloomadel ravimi kliinilise kasutuse seisukohast tähtsaid resistentsusandmeid käsitletakse kooskõlas alajaoga II.4A2. Vajaduse korral esitatakse ristviited alajaos II.4A2 sätestatud andmetele.

- 1) Toiduloomade puhul käsitletakse riskihindamises järgmist:
  - a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega (zoonootilised ja/või kommensaalsed bakterid) ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel (ohu kindlakstegemine);
  - b) asjaomase veterinaarravimi kasutamisest sihtloomaliigile tuleneva kindlakstehtud ohu või ohtude keskkonda sattumise tõenäosus;
  - c) tõenäosus, et inimesed puutuvad kindlakstehtud ohu või ohtudega kokku toidu kaudu või otsese kokkupuute kaudu, ja selle tagajärjed (kahjulik tervisemõju) inimeste tervisele. Suunised on esitatud VICH suunises GL27 ja ELi suunistes.
- 2) Lemmikloomade puhul hõlmab inimeste tervisele või rahvatervisele avalduva ohu hindamine järgmist:
  - a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel;
  - b) hinnang sihtloomaliigi zoonootiliste ja kommensaalsete bakteritega kokkupuutumisele, lähtudes asjaomase veterinaarravimi kasutustingimustest;
  - c) hinnang inimeste hilisema kokkupuute kohta mikroobide resistentsusega ja selle tagajärjed inimeste tervisele.
- 3) Käsitletakse resistentsust keskkonnas.

#### II.3A5. **Kasutajate ohutus**

Selles alajaotises hinnatakse alajagudes II.3A–II.3A4 nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt veterinaarravimite komitee (CVMP) suunistele.

#### II.3A6. **Keskkonnariski hindamine**

- 1) Keskkonnariski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.
- 2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning iga sellise kokkupuutega seotud ohu ulatus, võttes arvesse eelkõige järgmist:

▼ **M1**

- a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisiivi;
  - b) manustamisiivi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,
  - c) ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist ravitavate loomade kaudu; nende püsivust eritistes;
  - d) kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamist.
- 3) Teises etapis tehakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega edasised eriuuringud seoses ravimi säilimise ja mõjuga konkreetsetes ökosüsteemides. Uuritakse ravimi keskkonnaga kokkupuute ulatust ning asjaomase aine või asjaomaste ainete füüsikalise-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omadustega, sealhulgas tuvastatud riski puhul metaboliitidega, seotud olemasolevaid andmeid, mis on saadud muude käesoleva määruse alusel nõutud uuringute ja testide põhjal.
- 4) Toiduloomaliikidele ettenähtud toodete puhul liigitatakse püsivad, bioakumuleeruvad ja toksilised ained (PBT-ained) või väga püsivad ja väga bioakumuleeruvad ained (vPvB-ained) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1907/2006<sup>(6)</sup> (REACH-määrus) XIII lisas sätestatud kriteeriumide kohaselt ning neid hinnatakse vastavalt ameti avaldatud veterinaarravimites kasutatavate ainete PBT- ja vPvB-hindamise suunistele.

**II.3B. Jääkide tuvastamise testid**

- 1) Käesolevas punktis kohaldatakse määruse (EÜ) nr 470/2009 mõisteid.
- 2) Ravi saanud loomadelt pärit söödavatest kudedest või munadest, piimast ja meest (asjakohasel juhul vahast) 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.
- 3) Toiduloomadel kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul peavad jääkide esinemise kohta koostatud dokumendid näitama:
- a) 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 (asjakohasel juhul vahas);
  - b) võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat riski tarbija tervisele;

<sup>(6)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 18. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1907/2006, mis käsitleb kemikaalide registreerimist, hindamist, autoriseerimist ja piiramist (REACH) ning millega asutatakse Euroopa Kemikaaliamet, muudetakse direktiivi 1999/45/EÜ ja tunnistatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 793/93 ja komisjoni määrus (EÜ) nr 1488/94 ning samuti nõukogu direktiiv 76/769/EMÜ ja komisjoni direktiivid 91/155/EMÜ, 93/67/EMÜ, 93/105/EÜ ja 2000/21/EÜ (ELT L 396, 30.12.2006, lk 1).

▼ **M1**

- c) et jääkide kadumise uurimisel kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et anda piisavat kinnitust, et jääkide kohta esitatud andmed on sobivaks aluseks keeluaja määramisel.

**II.3B1. Toote identifitseerimine**

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

- a) koostis;
- b) asjaomase partii või asjaomaste partiide füüsilise ja keemilise (tõhususe ja puhtuse) testi tulemused;
- c) partii identifitseerimine.

**II.3B2. Jääkide kadumine (ainevahetus ja jääkide kineetika)**

- 1) Uuringud, mille käigus mõõdetakse jääkide kadumist sihtlooma kudetest pärast ravimi viimast manustamist, võimaldavad kindlaks määrata keeluajad, et tagada, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikuks osutada.
- 2) Esitatakse veterinaarravimi komponentide jääkide piirnormi praegune staatus asjaomasel sihtliigil.
- 3) Olemasolevate jääkide normid mõõdetakse piisaval arvul ajahetkedel pärast veterinaarravimi lõpliku doosi manustamist katseloomadele. Imetajate ja lindudega tehtavad uuringud viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL48 ja muudele asjakohastele suunistele. Mees jääkide tuvastamise uuringud tehakse vastavalt VICH suunisele GL56 ja uuringud jääkide kadumise kohta veeloomaliikidest vastavalt VICH suunisele GL57.
- 4) Hindamise põhjal käsitletakse kavandatud keeluaja põhjendust.

**II.3B3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod**

Jääkide kadumise uuring (uuringud), analüüsimeetod(id) ja selle (nende) valideerimine viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL49.

Analüüsimeetodi puhul lähtutakse teaduslike ja tehniliste teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

**II.4. 4. OSA: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)****II.4A. Prekliinilised uuringud**

Prekliiniliste uuringute eesmärk on uurida ravimi ohutust ja efektiivsust sihtloomadel ning teha kindlaks ravimi farmakoloogiline toime, farmakokineetilised omadused, doos ja dooside intervall, resistentsus (kui see on asjakohane) ja sihtlooma taluvus.

**▼ M1****II.4A1. Farmakoloogia****II.4A.1.1. Farmakodünaamika**

- 1) Iseloomustatakse veterinaarravimis sisalduva(te) toimeaine(te) farmakodünaamilisi toimeid.
- 2) Igakülselt kirjeldatakse toimeviisi ja farmakoloogilisi toimeid, mille soovitatud praktiline rakendus põhineb, kaasa arvatud teiseseid toimeid (kui neid on). Üldiselt uuritakse mõju peamistele kehalistele funktsioonidele. Tulemused väljendatakse kvantitatiivselt (näiteks kasutatakse doosi/toime ja/või aja/toime kõveraid) ning võimaluse korral võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud (kui täheldatakse suuremat efektiivsust võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud, siis näidatakse ära vahe ning tõendatakse selle statistilist olulisust).
- 3) Uuritakse ravimite muude omaduste (näiteks manustamistee või koostise) mõju toimeaine farmakoloogilisele toimele.
- 4) Kui uurimismeetodid ei vasta standardmenetlustele, kirjeldatakse neid kordamist ja nende kehtivust tõendada võimaldava üksikasjalikkusega. Uurimistulemused esitatakse selgesti ja arusaadavalt ning esitatakse statistiliste võrdluste tulemus.
- 5) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral uuritakse ka aine korduvast manustamisest tulenevate reaktsioonide kvantitatiivseid muutusi.

**II.4A.1.2. Farmakokineetika**

- 1) Toimeaine farmakokineetilisi põhiandmeid nõutakse, et hinnata veterinaarravimi ohutust ja efektiivsust sihtliigi loomadel, eriti kui tegemist on uue aine või koostisega.
- 2) Sihtloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada nelja peamisse valdkonda:
  - a) koostises sisalduva toimeaine farmakokineetiliste põhiomaduste (nagu imendumine, jaotumine, ainevahetus ja eritumine) kirjeldus;
  - b) kõnealuste farmakokineetiliste põhiomaduste kasutamine seoste uurimisel doseeringu, plasmas ja kudedes tekkiva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vahel;
  - c) vajaduse korral erinevate sihtliikide vaheliste farmakokineetiliste parameetrite võrdlemine ja selliste võimalike liigierinevuste uurimine, millel on mõju sihtlooma ohutusele ja veterinaarravimi efektiivsusele;
  - d) vajaduse korral biosaadavuse võrdlemine, et toetada eri toodete, ravimvormide, toimeainekoguste või manustamisteede ohutus- ja efektiivsusteabe seostamist, või valmistamises või koostises toimunud muutuste mõju võrdlemine.

**▼ M1**

- 3) Sihtloomaliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja farmakodünaamiliste uuringute täiendamiseks, et toetada ohutute ja toimivate doseerimisskeemide koostamist (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne). Farmakokineetiliste lisauuringute tegemine võib olla nõutav doseerimisskeemide koostamiseks vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele.
- 4) Kui toimiku 3. osas on esitatud farmakokineetilised uuringud, võib teha ristviite sellistele uuringutele. Püskkombinatsioonide kohta vt IV jagu.

**II.4A2. Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele**

- 1) Asjaomaste veterinaarravimite (nt mikroobi- ja parasiidivastased ained) puhul esitatakse teave hetkeresistentsuse kohta (kui see on asjakohane) ja kliiniliselt olulise resistentsuse võimaliku tekke kohta sihtloomaliigil kavandatud näidustuse korral. Võimaluse korral esitatakse teave resistentsusmehhanismi(de), resistentsuse molekulaarse geneetilise baasi ja resistentsuse determinantide ülekandeküüruse kohta. Vajaduse korral esitatakse teave kaas- ja ristresistentsuse kohta. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks kliiniliselt olulistest organismides.
- 2) Inimestele avalduvate riskide seisukohast tähtsat resistentsust käsitletakse kooskõlas alajao II.3A4 punktiga 3. Kui see on asjakohane, viidatakse alajao II.3A4 punktis 3 esitatud andmetele.

**II.4A3. Doosi määramine ja kinnitamine**

Esitatakse asjakohased andmed, mis põhjendavad kavandatud doosi, dooside intervalli, ravi kestust ja kordusravi intervalli.

Nõuetekohaselt põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse välitingimustes tehtavate uuringute puhul asjakohane teave vastavalt alajaole II.4B.

**II.4A4. Sihtloomaliigi ravimitaluvus**

Veterinaarravimi lokaalset ja süsteemset taluvust uuritakse sihtloomaliikidel. Sihtloomade ohutuse uuringute eesmärk on iseloomustada talumatuse märke ja määrata kindlaks täpne ohutusvaru, kasutades soovitatud manustamisteed või -teid. Eesmärgi võib saavutada, suurendades doosi ja/või ravi kestust. Uuringuaruanne (aruanded) sisaldab üksikasjalikke andmeid kõikide oodatavate farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete kohta. Sihtloomade ohutuse uuringute läbiviimisel lähtutakse veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) rahvusvahelistest suunistest ja ameti avaldatud asjakohas(t)est suunis(t)est. Sihtliikide ohutuse teavet võib saada ka muudest prekliinilistest uuringutest, sealhulgas 3. osas sätestatud uuringutest, ning kliinilistest uuringutest koos avaldatud kirjandusest pärineva asjakohase teabega. Siia lisatakse sihtloomaliigil tehtud arengut mõjutava mürgisuse uuringud ja toimiku 3. osas esitatakse kokkuvõtte.

**▼ M1****II.4B. Kliinilised uuringud****II.4B1. Üldpõhimõtted**

- 1) Kliiniliste uuringute kavandamisel, tegemisel ja nendest teatamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse VICH rahvusvahelisi hea kliinilise tava suuniseid ja ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Väljaspool liitu läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmeid võib müügiloa taotluse hindamisel võtta arvesse üksnes juhul, kui andmed esindavad piisavalt liidu olukorda.
- 2) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kinnitatakse eksperimentaaluuringute, näiteks proovi- või katseuuringute andmeid või muude kui eksperimentaaluuringute tulemusi kliiniliste uuringutega.
- 3) Kliiniliste uuringute eesmärk on uurida välitingimustes veterinaarravimi ohutust sihtloomadele ja ravimi efektiivsust loomakasvatuse tavatingimustes ja/või hea veterinaartava osana. Need tõendavad veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist ettenähtud sihtliigile, kasutades soovitatud doseerimisskeemi ja soovitatud manustamisteed või -teid. Uuringu struktuuri eesmärk on toetada näidustusi ja võtta arvesse vastunäidustusi vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamishügieenid ning ravimi võimalikke kõrvaltoimeid.
- 4) Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringu- ja plaani kohaselt.
- 5) Liidu veterinaarsetes kliinilistes uuringutes kasutamiseks ettenähtud koostise puhul on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutamatu sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes“.
- 6) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrdlevad kliinilised uuringud). Uue tootega saadud efektiivsustulemusi võrreldakse efektiivsustulemustega sihtloomaliigil, kellele on manustatud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)el kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või platseebomõjuga või ravi puudumisega. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.
- 7) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse kliiniliste uuringute plaani koostamisel, analüüsimisel ja hindamisel kehtestatud statistilisi põhimõtteid kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

**II.4B2. Dokumendid****II.4B2.1. Prekliiniliste uuringute tulemused**

Võimaluse korral esitatakse järgmiste testide tulemused:

- 1) testid, mis tõendavad farmakoloogilist toimet, sealhulgas testid, mis tõendavad ravitoime aluseks olevaid farmakodünaamilisi mehhanisme, ja testid, mis tõendavad põhilist farmakokineetilist profiili;

**▼ M1**

- 2) vajaduse korral resistentsustestid ja -uuringud;
- 3) testid, mis tõendavad ohutust sihtloomaliigi jaoks;
- 4) testid, millega määratakse kindlaks ja kinnitatakse doos (sealhulgas dooside intervall, ravi kestus ja kordusravi intervall).

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleb üksikasjalikult kirjeldada. Kõnealuste andmete puudumist tuleb põhjendada. Kõigis prekliiniliste uuringute aruannetes esitatakse järgmised andmed:

- a) kokkuvõte;
- b) uuringuprotokoll;
- c) üksikasjalik eesmärkide, ülesehituse ja läbiviimise kirjeldus, mis hõlmab kasutatud meetodeid, seadmeid ja materjale, andmeid loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistust, doosi, manustamisteed ja -skeemi;
- d) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
- e) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta.

**II.4B2.2. Kliiniliste uuringute tulemused**

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

Müügiloa hoidja 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 lühikokkuvõte, 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;

**▼ M1**

- c) kontrollrühma loomade puhul see, kas loomad:
- i) ei ole ravimit saanud,
  - ii) on saanud platseebot või
  - iii) on saanud muud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)e jaoks kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või
  - iv) on saanud uuritavat toimeainet eri koostisena või eri manustamistee kaudu;
- d) vaatlemisel täheldatud kõrvaltoimete sagedus;
- e) vajaduse korral vaatlustulemused loomade talitlusvõimele avalduva mõju kohta;
- f) andmed katseloomade kohta, kelle risk on suurem vanuse, pidamis- või söötmissviisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb eriliselt arvesse võtta;
- g) tulemuste statistiline analüüs.

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

## III JAGU

**NÕUDED BIOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE**

Ilma et see piiraks konkreetsete nakkuslike loomahaiguste tõrjet ja likvideerimist käsitlevate liidu õigusaktidega kehtestatud konkreetsete nõuete kohaldamist, kohaldatakse bioloogiliste veterinaarravimite suhtes järgmisi nõudeid, välja arvatud juhul, kui ravimid on mõeldud kasutamiseks teatavatel liikidel või konkreetsete näidustuste puhul, nagu on määratletud IV ja V jaos ning asjakohastes suunistes.

## IIIa JAGU

**NÕUDED SEOTES MUUDE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE**

Artikli 4 punktis 6 määratletud bioloogilistele veterinaarravimitele, kuid mitte artikli 4 punktis 5 määratletud ravimitele, kohaldatakse järgmisi nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

Käesolevas jaos sätestatud nõuete järgimisel on lubatud paindlikkus, kuid kõrvallekalded käesoleva lisa nõuetest peavad olema teaduslikult põhjendatud ja põhinema bioloogilise ravimi konkreetsetel omadustel. Toote laadist olenevalt võib teatavate ainete puhul nõuda lisaks käesolevas jaos loetletud nõuetele ka ohutusandmeid.

▼ **M1**

- IIIa.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte**  
Vt I jagu.
- IIIa.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalise-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)**
- IIIa.2A. **Toote kirjeldus**
- IIIa.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**
- 1) Esitatakse bioloogilise veterinaarravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis. Selles punktis esitatakse järgmine teave:
- a) toimeaine(d);
  - b) abiainete komponent (komponendid), olenemata nende laadist ja kasutatud kogusest, sealhulgas vaktsiinide abiained, säilitusained, stabilisaatorid, emulgaatorid, värvained, lõhna- ja maitseained, määrgistusained jne;
  - c) koostis, st kõigi ravimvormi komponentide loetelu ja nende kogus ühiku kohta (sh ravimisse liias lisatud koostisainete kogused, kui neid on), komponentide funktsioon ja viide nende kvaliteedistandarditele (nt kokkuvõtavad monograafiad või tootja spetsifikatsioonid);
  - d) kaasasolev(ad) taastuslahusti(d);
  - e) ravimvormi ja vajaduse korral sellega kaasnevate lahustite ja vahendite puhul kasutatud pakendi tüüp ja sulgemisviis. Kui bioloogilise veterinaarravimiga ei anta kaasa kasutamise- või manustamisvahendit, lisatakse selle kohta asjakohane teave.
- 2) Veterinaarravimite kõigi toime- ja abiainete kvantitatiivse koostise esitamiseks on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja kindlaks määrata iga toime- ja abiaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosi-, massi- või ruumalaühiku kohta.
- 3) Võimaluse korral esitatakse bioloogiline aktiivsus massi- või ruumalaühikute kohta. Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda, kui ei ole teisiti põhjendatud. 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.
- 4) Olenemata artikli 8 muude sätete kohaldamisest, tähendab bioloogiliste veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“:
- a) 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;

▼ **M1**

- b) muude ainete puhul WHO soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuse aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;
- c) värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 2009/35/EÜ.

**IIIa.2A2. Tootearendus**

Esitatakse selgitus, mis sisaldab muu hulgas järgmist:

- a) koostise ja koostisosade valik, eelkõige seoses nende kavandatud funktsioonide ja vastavate kontsentratsioonidega;
- b) põhjendus säilitusaine koostisesse lisamise kohta;
- c) esmapakend ning valmistoote säilitamiseks ja kasutamiseks kasutatava pakendi ja selle sulgemissüsteemi sobivus. Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega;
- d) mikrobioloogilised omadused (mikrobioloogiline puhtus ja mikroobivastane toime) ja kasutamisujuhendid;
- e) võimalik muu pakend ja vajaduse korral välispakend;
- f) kavandatavad pakendi suurused seoses kavandatava manustamise, annustamise ja sihtliikidega;
- g) koostisesse liias lisatud koostisainete kogused, et tagada minimaalne tõhusus kõlblikkusaja lõpus, koos põhjendusega;
- h) toimeaine ja valmistoote valmistamisprotsessi valik;
- i) arutus kliinilistes uuringutes kasutatavate partiide valmistamiseks kasutatud valmistamisprotsessi(de) ja müügiloa taotluses kirjeldatud protsessi vaheliste erinevuste kohta;
- j) kui valmistoote on kaasas doseerimisvahend, tuleb esitada teave doosi(de) täpsuse kohta;
- k) kui valmistoote soovatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.
- l) Selgitusele lisatakse tootearendust käsitlevad teaduslikud andmed.

▼ **M1****IIIa.2A3. Iseloomustus****IIIa.2A3.1. Struktuuri ja muude omaduste määramine**

- 1) Sobiva spetsifikatsiooni kehtestamiseks on vajalik iseloomustada asjakohaste meetoditega biotehnoloogilist või bioloogilist ainet (mis hõlmab füüsikalise-keemiliste omaduste, bioloogilise aktiivsuse, immunokeemiliste omaduste, puhtuse ja lisandite määramist). Viitamine üksnes kirjanduse andmetele ei ole vastuvõetav, välja arvatud juhul, kui see on põhjendatud varasemate teadmistega sarnastest molekulidest muudatuste tegemiseks, kui see ei põhjusta ohutusprobleeme. Arendusetapis ja vajaduse korral pärast oluliste protsessimuudatuste tegemist tuleb teha piisav iseloomustus.
- 2) Esitatakse kogu asjakohane kättesaadav teave toimeaine esmase, teisese ja kõrgema järgu struktuuri kohta, sealhulgas translatsioonijärgsed (näiteks glükovormid) ja muud muutused.
- 3) Esitatakse üksikasjad bioloogilise aktiivsuse kohta (näiteks toote konkreetne võime saavutada määratletud bioloogiline toime). Bioloogiline aktiivsus määratakse või seda hinnatakse tavaliselt asjakohase, usaldusväärse ja kvalifitseeritud meetodi abil. Sellise analüüsi puudumist tuleb põhjendada. On teada, et arenduse käigus suureneb iseloomustavate andmete hulk.
- 4) Põhjendatakse iseloomustamiseks kasutatud meetodite valikut ja nende sobivust.

**IIIa.2A3.2. Lisandid**

- 1) Käsitletakse protsessiga seotud lisandeid (näiteks peremeesraku valgud, peremeesraku DNA, söötme jäägid, kolonnis leostavad ained) ja tootega seotud lisandeid (näiteks lähteained, eraldunud vormid, lagunemisproduktid, agregaadid). Esitatakse kvantitatiivne teave lisandite kohta, sealhulgas suurima doosi maksimumkogus. Teatavate protsessiga seotud lisandite (näiteks vahutamistavastased ained) puhul võib olla põhjendatud kliirensi hindamine.
- 2) Kui teatavate lisandite kohta on esitatud ainult kvalitatiivsed andmed, tuleb seda põhjendada.

**IIIa.2B. Valmistamisviisi kirjeldus**

- 1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav kirjeldus kasutatavate toimingute laadist.
- 2) Esitatakse iga tootja nimi (nimed), aadress(id) ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise, testimise ja partiide turulelaskmisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.
- 3) Valmistamisprotsessi kirjeldus peab sisaldama vähemalt järgmist:
  - a) valmistamise eri etapid, sealhulgas toimeaine tootmine ja puhastustappide kirjeldus;

▼ **M1**

- b) esitatakse kõigi järjestikuste etappide vooskeem, et oleks võimalik hinnata valmistamismenetluse reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist;
  - c) pideva tootmise korral kõik andmed valmistoote partiide ühetahulisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta; esitatakse teave selle kohta, kuidas partii on määratletud, ja kavandatava(te) kaubapartii(de) suurus(t)e kohta;
  - d) loetelu kõikide kasutatud ainete kohta vastavates etappides, hõlmates ained, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada;
  - e) andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, sealhulgas representatiivse tootepartii näide;
  - f) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetapis neid tehakse, ja heakskiitmiskriteeriumid;
  - g) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopõaga hõlmamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.
- 4) Valideerimise ja/või hindamisuuringute kirjeldus, dokumendid ja tulemused esitatakse valmistamisprotsessis kasutatavate kriitiliselt tähtsate etappide või analüüside kohta (näiteks steriliseerimisprotsessi või aseptilise töötlemise või täitmise valideerimine) ning terve tootmisprotsessi valideerimise tõendamiseks esitatakse kirjeldatud meetodi abil toodetud kolme järjestikuse partii tulemused.

IIIa.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

- 1) Käesolevas punktis tähendab mõiste „lähteained“ kõiki bioloogilise veterinaarravimi tootmisel kasutatud komponente, sealhulgas toimeaineid. Toimeainete tootmiseks kasutatavaid kasvukeskkondi peetakse üheks lähteaineks.
- 2) Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis esitatakse sellises ulatuses, mida vastutavad asutused peavad vajalikuks valmistoote kvaliteedi puhul, ning sellest tulenevad mis tahes riskid.
- 3) Kui kasvukeskkondade valmistamiseks kasutatakse loomse päritoluga materjali, tuleb lisada kasutatud loomaliigid ja -koed ning tõendada vastavust Euroopa farmakopõa asjakohastele monograafiatele, sealhulgas üldmonograafiatele ja üldpeatükkidele.
- 4) Taotleja esitab dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega ja veterinaarravimi valmistamisega seotud lähteained, sealhulgas seemnematerjal, raku-liinid, seerumipartiid ja muu loomse päritoluga materjal vastavad loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate

**▼ M1**

ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste (*Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*) nõuetele ning Euroopa farmakopöa vastava monograafia nõuetele.

- 5) Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.
- 6) Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja kõigi kasutatud partii komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta ning see esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.
- 7) Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.
- 8) Värvaine peab igal juhul vastama nõukogu direktiivi 2009/35/EÜ nõuetele.
- 9) Antibiootikumide kasutamine tootmises ja säilitusainete kasutamine peab olema kooskõlas Euroopa farmakopöaga.
- 10) Uute abiaainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos ristviidetega toetavatele kliinilistele ja mitte-kliinilistele ohutuslastele andmetele. Värvainete puhul loetakse piisavaks alajao II.2C2 punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

**IIIa.2C1. Farmakopöades loetletud lähteained**

- 1) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kohaldatakse Euroopa farmakopöa monograafiaid kõigi selles loetletud lähteainete suhtes.
- 2) Muude ainete osas võib iga liikmesriik oma territooriumil valmistatud ravimite suhtes nõuda oma riigi farmakopöa nõuete täitmist.
- 3) Analüüsimeetodite kirjelduse võib asendada täpse viitega asjaomasele farmakopöale.
- 4) Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad vastama müügiloa taotlusel märgitud testidele. Kui kasutatakse farmakopöades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuse farmakopöa kvaliteedinõuetele.
- 5) Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted võivad osutada aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone. Oletatavast ebapiisavusest teatatakse kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele.

▼ **M1****IIIa.2C2. Farmakopöas loetlemata lähteained****IIIa.2C2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained**

- 1) 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 lähteainete päritolu, sealhulgas geograafiline päritolu, ning taust. Esitatakse andmed tootmiseks kasutatud loomade päritolu, üldise tervisliku seisundi ja immunoloogilise seisundi kohta ning kasutatakse kindlaksmääratud lähteainesegu.
- 2) Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja viiruste) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga seemnematerjalide, sealhulgas rakuliinide ja seerumisegude ning võimaluse korral lähteainete puhul, millest need on saadud.
- 3) Andmed esitatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatud bioloogilise päritoluga ainete kohta. Teave hõlmab valmistamisstrateegiat, puhastus- ja inaktiveerimisprotseduure koos valideerimisega ning kõiki tootmise ajal rakendatud kontrollimenetlusi, mis on ette nähtud valmistootte partiide kvaliteedi, ohutuse ja ühetaolisuse tagamiseks, samuti üksikasjalikke andmeid kõigile ainepartiidele tehtud saastetesti kohta. Näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevahetusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikusaeg.
- 4) Kui kasutatakse loomset või inimpäritolu aineid, kirjeldatakse meetmeid, millega tagatakse, et aines ei esine võõrpäritolu aineid. Kui avastatakse võõrpäritolu aineid või kahtlustatakse nende olemasolu, kõrvaldatakse vastav aine või töödeldakse seda valideeritud viisil, et vähendada olemasolu riski. Kui töötlemise järel avastatakse või kahtlustatakse võõrpäritolu aine olemasolu, kasutatakse vastavat materjali vaid juhul, kui toote edasine töötlemine tagab nende ainete kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise; võõrpäritolu ainete kõrvaldamist ja/või inaktiveerimist tõendatakse.
- 5) Rakuliinide kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatuna säilinud suurima tootmisel kasutatud passaažide arvuni.
- 6) Geneetiliselt muudetud lähteainete puhul peab olema lisatud üksikasjalik teave algselt kasutatud rakkude ja nende tüvede kohta, ekspresioonivektori ehitus (nimi, päritolu, replikoni funktsioon, promotori 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, koopiate arv ja geneetiline stabiilsus.
- 7) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotluse kvaliteediosale ka direktiivi 2001/18/EÜ kohaselt nõutud dokumendid.

▼ **M1**

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

IIIa.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained**

- 1) Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:
- a) lisaks alajao IIIa.2A1 punkti 4 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm;
  - b) lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis;
  - c) lähteaine ülesanne;
  - d) identifitseerimisviisid;
  - e) näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

IIIa.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal**

- 1) Toimik peab sisaldama üksikasjalikke andmeid valmistamise vaheetappidel tehtud kontrolltestide kohta eesmärgiga kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele. Igale kontrolltestile määratakse spetsifikatsioonid ja kirjeldatakse analüüsimeetodid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tuleb kontrolltestid valideerida.
- 2) Toimeainepartii(de) spetsifikatsioonis määratakse kindlaks heakskiitmiskriteeriumid ja toimeaine kvaliteedi piisavaks kontrollimiseks kasutatud testid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral lisatakse bioloogilise aktiivsuse test. Lisanditele kehtestatakse ülemmäärad, võttes arvesse ohutuskalutlusi. Määratakse kindlaks toimeaine mikrobioloogiline kvaliteet. Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja viiruste) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga.
- 3) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

IIIa.2E. **Valmistoote kontrolltestid**IIIa.2E1. **Valmistoote spetsifikatsioon**

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

▼ **M1**

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 testitud valmistoode vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud kvaliteedinõuetele. Müügi- ja tootluses loetletakse iga valmistoote partii representatiivsete proovidega tehtud testid. Vajaduse korral märgitakse pakkimata valmistootele, mitte sellest moodustatud partiil või partiidel tehtud testide sagedus. Põhjendatakse nende testide sagedust, mida ei tehta regulaarselt. Nimetatakse turulelaskmise kriteeriumid ja neid põhjendatakse. Esitatakse valmistootele tehtud kontrolltestide valideerimine.

Lisanditele kehtestatakse ülemmäärad, võttes arvesse ohutuskalu- lusi.

### IIIa.2E2. Meethodite kirjeldused ja turulelaskmise testide valideerimine

#### 1) Üldised omadused

Kui kohaldatakse üldiste omaduste määramise teste, hõlmavad need valmistoote välimust ning füüsikalisi või keemilisi teste, nagu pH-test, osmolaalsuse test jne. Igal konkreetsel juhul määrab taotleja iga kõnealuse omadusega seotud spetsifikatsioonid ja asjakohased piirnormid.

#### 2) Identifitseerimistest ja tõhususuuring

Vajaduse korral tehakse spetsiaalne toimeaine identifitseerimise test. Asjakohasel juhul võib identifitseerimistesti kombineerida tõhususuuringuga.

Tehakse aktiivsustest või toimeaine kvantifitseerimise test või asjakohaste bioloogiliste omadustega seotud funktsionaalsuse (bioloogiline aktiivsus/funktsionaalne toime) kvantitatiivse mõõtmise test, näitamaks, et iga partii on ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks piisavalt tõhus.

Bioloogiline analüüs on kohustuslik, kui füüsikalise-keemilised meetodid ei anna piisavat teavet toote kvaliteedi kohta. Selline analüüs sisaldab võimaluse korral etalonaineid ja statistilist analüüsi, mis võimaldab arvutada usalduspiiri. Kui selliseid teste ei saa teha valmistootele, siis võib need teha valmistamisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil.

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

#### 3) 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. Asjakohasel juhul ja põhjendatud vastuväidete puudumise korral kontrollitakse valmistootele vaktsiiniabiaine ja selle komponentide kogust ja liiki.

**▼ M1**

## 4) Steriilsus- ja puhtustestid

Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja asjakohasel juhul bakteriaalsete endotoksiinide) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga. Asjakohased testid muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõendamiseks tehakse vastavalt bioloogilise veterinaarravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele. Kui iga partii puhul tehakse regulaarselt vähem teste, kui on nõutud asjaomases Euroopa farmakopöas, on need testid kriitilise tähtsusega vastavuse tagamisel monograafia nõuetele. Esitatakse tõendid, et bioloogiline veterinaarravim vastaks nõuetele, kui tehtaks monograafia kohased täielikud testid.

## 5) Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud või tablettvormis tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

## 6) Täitemaht

Õige täitmismahu tõendamiseks tehakse asjakohased testid.

IIIa.2E3. **Etalonid või etalonained**

Etalonaine kindlaksmääramiseks esitatakse teave kasutatud valmistamisprotsessi kohta. Kui tootearenduse käigus on konkreetse testi jaoks kasutatud rohkem kui üht etaloni, esitatakse kvalifitseerimise ajalugu, milles kirjeldatakse, kuidas säilitati eri etalonide vahelist seost.

Muude kui Euroopa farmakopöa etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

IIIa.2F. **Partiide ühetaolisus**IIIa.2F1. **Toimeaine**

Et tagada partiide toimeaine kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tüüppartiide andmed.

IIIa.2F2. **Valmistooded**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tavatootmisele vastava kolme järjekohase partii täielik aruanne.

IIIa.2G. **Stabiilsustestid**

- 1) Stabiilsustestides uuritakse toimeaine ja valmistooted, sealhulgas vajaduse korral lahusti(te) stabiilsust. Kui toimeainet (toimeaineid) säilitatakse, määratakse stabiilsusandmete põhjal kindlaks kavandatud säilitamistingimused ja säilitamise kestus; stabiilsusandmete saamiseks testitakse kas toimeaineid või valmistoodet.

▼ **M1**

- 2) Kirjeldatakse teste, mis tõendavad taotleja pakutud kõlblikkusaega, soovitatavaid säilitamistingimusi ning spetsifikatsioone kõlblikkusaja lõpul. Kõnealused testid on alati reaalaajalised; need tehakse vähemalt kolmel representatiivsel partiil, mille valmistamisprotsess vastab kirjeldusele, ning lõplikus pakendis (lõplikes pakendites) säilitatavatel toodetel; testid hõlmavad bioloogilisi ja füüsikalisi-keemilisi stabiilsusteste, mida tehakse regulaarsete ajavahemike järel valmis-tootega kuni väidetava kõlblikkusaja lõpuni.
- 3) Järeldustes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud säilitamistingimustes. Stabiilsusuuringu käigus saadud tulemusi võetakse arvesse asjakohaste koostise ja turulelaskmise spetsifikatsioonide määratlemisel, et tagada toote vastavus väidetavale kõlblikkusajale.
- 4) Söödaga manustatavate ravimite puhul esitatakse andmed ravimi kõlblikkusaja kohta vajaduse korral ka segude valmistamise eri etappidel, kui segude valmistamine toimub ettenähtud juhendi kohaselt.
- 5) Kui valmis-toode 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.
- 6) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kasutamisspetsifikatsioon.
- 7) Kui valmis-toode võib anda lagunemisprodukte, peab taotleja need produktid nimetama ning märkima nende puhul kasutatud määramis- ja katsemenetlused.
- 8) Kombineeritud toodete alusel saadud stabiilsusandmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul, kui seda on piisavalt põhjendatud.
- 9) Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust. Teave säilitusainete efektiivsuse kohta teistes sama tootja sarnastes bioloogilistes veterinaarravimites võib olla piisav.

IIIa.2H. **Muu teave**

Toimikusse võib lisada alajagudes IIIa.2–IIIa.2G nimetamata teabe bioloogilise veterinaarravimi kvaliteedi kohta.

IIIa.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)**

- 1) Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:
  - a) uuringukava koopia (protokoll);
  - b) vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;

▼ **M1**

- c) kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;
  - d) testimissüsteemi kirjeldus ja põhjendus;
  - e) saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;
  - f) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
  - g) tulemuste arutelu, esitades märkused täheldatud ja mittetäheldatud toime tasemete ning mis tahes ebatavaliste tulemuste kohta;
  - h) labori nimi;
  - i) uuringu juhi nimi;
  - j) allkiri ja kuupäev;
  - k) uuringu tegemise koht ja ajavahemik;
  - l) lühendite ja koodide selgitus, olenemata sellest, kas need on rahvusvaheliselt tunnustatud või mitte;
  - m) matemaatiliste ja statistiliste menetluste kirjeldus.
- 2) Avaldatud uuringud võib vastu võtta, kui need sisaldavad piisavalt andmeid ja üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist. Uurimis-meetodeid kirjeldatakse kordamist võimaldava üksikasjalikkusega ning uurija tõendab nende kehtivust. Kokkuvõtteid uuringutest, mille kohta ei ole kättesaadavad üksikasjalikud aruanded, ei ole vastuvõetavad dokumendid. Et täita teatavad ohutusnõuded, võib viidata EPMARile, kui ainet on varem hinnatud ravimijääkide piirnormi määramiseks. Kui viidatakse EPMARitele, ei ole vaja esitada uuringuid, mida on juba hinnatud jääkide piirnormide hindamise osana; esitada tuleb ainult uued uuringud, mis ei ole ravimijääkide piirnormide hindamiseks kättesaadavad. Kui kokkupuuteviis (näiteks kasutajal) ei ole sama, mida kasutatakse vastavalt määrusele (EL) 2018/78, võib olla vaja teha uusi uuringuid.

IIIa.3A. **Ohutustestid**

- 1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:
  - a) veterinaarravimi võimalik mürgisus ning igasugune ohtlik või soovimatu toime sihtliigile, mis võib tekkida kavandatud kasutus-tingimustes;
  - b) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;
  - c) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

**▼ M1**

- 2) Mõnel juhul on vaja testida lähteainet metaboliitide suhtes, kui asjaomased jäägid sisaldavad metaboliite.
- 3) Abiainet, mida kasutatakse veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, käsitletakse toimeainena.
- 4) Käsitletakse kõiki alajaos IIIa.3A loetletud punkte. Sõltuvalt toote laadist ei pruugi teatavad punktid olla asjakohased ja põhjendatud juhul võib uuringud ära jätta.

**IIIa.3A1. Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine:**

- a) rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN);
- b) rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (International Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus;
- c) Chemical Abstract Service'i antud number;
- d) terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus;
- e) sünonüümid ja lühendid;
- f) struktuurivalem;
- g) molekulivalem;
- h) molekulmass;
- i) lisandite hulk;
- j) lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;
- k) füüsikaliste omaduste kirjeldus;
- l) lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril;
- m) valguse murdumine, optiline pöörang jne;
- n) ravimi täpne koostis.

**IIIa.3A2. Farmakoloogia**

- 1) Veterinaarravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleb lisada sihtloomaliikidel ja asjakohasel juhul muudel kui sihtloomaliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud. Vajaduse korral võib esitada ristviited toimiku 4. osas esitatud uuringutele.
- 2) 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.

**▼ M1**

- 3) Ohutusdokumendid peavad alati sisaldama katseloomadel tehtud farmakoloogiliste uuringute üksikasjalikke andmeid ning sihtlooma kliinilistes uuringutes kogutud asjakohast teavet.

**IIIa.3A2.1. Farmakodünaamika**

Esitatakse teave toimeaine(te) toimimismehhanismide kohta ning samuti teave esmaste ja teiseste farmakodünaamiliste mõjude kohta, et aidata mõista mis tahes kõrvaltoimeid loomuuuringutes. Üksikasjalikud andmed ravitoimega seotud farmakodünaamiliste omaduste kohta esitatakse toimiku 4A osas.

**IIIa.3A2.2. Farmakokineetika**

Esitatakse andmed toimeaine ja selle metaboliitide säilimise kohta katseloomades; kõnealused andmed hõlmavad imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist. Andmed on seotud doosi/toime alaste tähelepanekutega farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes eesmärgiga määrata kindlaks piisav kokkupuude.

**IIIa.3A3. Toksikoloogia**

- 1) Toksikoloogiat käsitlevate dokumentide puhul järgitakse ameti avaldatud suuniseid üldise lähenemisviisi kohta testimisel ning suuniseid eriuuringute tegemiseks. Need suunised hõlmavad toksikoloogilisi andmeid, mis on vajalikud kasutajate ohutuse kindlakstegemiseks ning sihtloomadele ja keskkonnale avalduva kahjuliku mõju hindamiseks.
- 2) Mürgisuse uuringud tehakse toimeaine(te)ga, mitte valmistoodetega, kui ei ole konkreetselt nõutud teisiti.
- 3) Loomkatsed viiakse läbi katseloomade väljakujunenud liinidega, mille kohta on (eelistatavalt) olemas varasemad andmed.

**IIIa.3A3.1. Ühekordse doosi mürgisus**

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

- a) akuutse üledoosi võimalikku toimet sihtliigile;
- b) ettekatsetamata manustamise võimalikku mõju inimesele;
- c) doose, mida võib otstarbekohaselt kasutada kordusdoosi mürgisuse uurimisel.

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

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

▼ **M1****IIIa.3A3.2. 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.

Tavaliselt piisab kordusdoosi mürgisuse uuringust ühel katseloomaliigil. Kõnealust uuringut võib asendada sihtloomal tehtud uuring. Manustamissagedus ja -tee ning uuringu pikkus tuleb valida vastavalt kavandatud kliinilistele kasutustingimustele ja/või kasutaja kokkupuutele. Taotleja peab uuringute ulatust ja pikkust ning dooside valikut põhjendama.

**IIIa.3A3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul**

Kõigi alajao IIIa.4A4 (sihtloomade ohutus) nõuete kohaselt tavaliselt lõpliku koostisega tehtud uuringute ajal sihtliigil täheldatud taluvushäirete kohta esitatakse kokkuvõtte. Tuleb märkida asjaomane uuring, doos, mille puhul taluvushäire ilmnes, ning asjaomane liik ja tõug. Andmed tuleb esitada ka kõigi ootamatute füsioloogiliste muutuste kohta. Toimiku 4. osasse lisatakse täielikud aruanded kõnealuste uuringute kohta.

**IIIa.3A3.4. Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus**

## 1) Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

Aretusloomadel kasutamiseks ettenähtud toodete puhul tuleb esitada veterinaaravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunise GL43 kohased paljunemisvõime ohutusuuringud. Kasutajale avalduva mõju hindamiseks ei eeldata katseloomade paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uurinuid.

## 2) Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

Sihtloomaliigile avalduva mõju hindamiseks ei nõuta arengut mõjutava mürgisuse uurinuid toodete puhul, mis on ette nähtud kasutamiseks üksnes muudel kui aretusloomadel. Muude toodete puhul tehakse arengut mõjutava mürgisuse uuring vähemalt ühel liigil, mis võib olla sihtliik.

Kõikidel juhtudel, kui võib eeldada kasutaja märkimisväärset kokkupuudet, tehakse kasutajaohutuse hindamiseks arengut mõjutava mürgisuse standardtestid, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL32 ja OECD suuniste kohased testid).

**IIIa.3A3.5. Genotoksilisus**

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse võimaliku genotoksilise mõju testid eesmärgiga selgitada välja muutused, mida aine võib raku geneetilises materjalis põhjustada. Genotoksilisuse suhtes tuleb uurida kõiki aineid, mida kavatakse esimest korda lisada veterinaaravimisse.

**▼ M1**

Toimeaine(te)l tehakse tavaliselt seeria genotoksilisuse standardteste, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL23 ja OECD suuniste kohased testid).

**IIIa.3A3.6. Kantserogeensus**

Kantserogeensus testi vajalikkuse üle otsustamisel võetakse arvesse genotoksilisuse testide tulemusi, struktuuri ja toime suhet ning kordusdoosistide järeldusi, mis võivad viidata hüper- või neoplastilistele muudatustele.

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

Kantserogeensus testid viiakse läbi vastavalt kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL28 ja OECD suuniste kohased testid).

**IIIa.3A3.7. Erandid**

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

- a) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse veterinaarravimit suukaudselt, või
- b) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et kasutajal on veterinaarravimiga suukaudne kokkupuude.

**IIIa.3A4. Muud nõuded****IIIa.3A4.1. Eriuuringud**

Teatavate ainerühmade puhul või kui kordusdoosi uuringute käigus täheldatud toime loomadele hõlmab muutusi, mis osutavad näiteks immunogeensussele, 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.

Kui toote puhul võib esineda kokkupuudet naha ja silmadega, tuleb esitada ärritus- ja ülitundlikkusuuringud. Need uuringud tehakse tavaliselt lõpliku koostisega.

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

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Mõju inimestele**

Esitatakse teave veterinaarravimi farmakoloogiliste toimeainete kasutamise kohta ravimitena inimeste ravimisel; sellisel juhul koostatakse avaldatud uuringutest kokkuvõtte kõigi inimestel avalduvate mõjude (sh kõrvaltoimete) ning nende põhjuste kohta ulatuses, mis võib olla oluline veterinaarravimi ohutuse hindamisel; kui veterinaarravimite komponente ei kasutata või enam ei kasutata inimeste ravimisel ohutusega seotud põhjustel, tuleb esitada need põhjused.

**IIIa.3A4.3. Resistentse teke ja sellega seotud oht inimestele**

Selles punktis nimetatud andmenõuded on seotud antibakteriaalsete ainete ega pruugi olla kohaldatavad muud liiki antimikroobikumidele (nagu viirusevastased, seenevastased ja algloomavastased ained); muude kui antibakteriaalsete ainete puhul, millele mikroobid on tõendatult resistentsed, võib asjakohasel juhul järgida samu nõudeid.

Vajalikud on andmed inimeste tervist mõjutavate ja veterinaarravimite kasutamisega seostatavate resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on sellise resistentsuse arenemise ja valikumehhanism eriti oluline. Vajaduse korral tuleb esitada meetmed, mille eesmärk on piirata resistentsuse tekkimist veterinaarravimi kavatsatud kasutamisest.

Sihtloomadel ravimi kliinilise kasutuse seisukohast tähtsaid resistentsusandmeid käsitletakse kooskõlas alajaoga IIIa.4A2. Vajaduse korral esitatakse ristviited alajaos IIIa.4A2 sätestatud andmetele.

- 1) Toiduloomade puhul käsitletakse riskihindamises järgmist:
  - a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega (zoonootilised ja/või kommensaalsed bakterid) ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel (ohu kindlakstegemine);
  - b) asjaomase veterinaarravimi kasutamisest sihtloomaliigile tuleneva kindlakstehtud ohu või ohtude keskkonda sattumise tõenäosus;
  - c) tõenäosus, et inimesed puutuvad kindlakstehtud ohu või ohtudega kokku toidu kaudu või otsese kokkupuute kaudu, ja selle tagajärjed (kahjulik tervisemõju) inimeste tervisele. Suunised on esitatud VICH suunises GL27 ja ELi suunistes.
- 2) Lemmikloomade puhul hõlmab inimeste tervisele või rahvatervisele avalduva ohu hindamine järgmist:
  - a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel;

▼ **M1**

b) hinnang sihtloomaliigi zoonootiliste ja kommensaalsete bakteritega kokkupuutumisele, lähtudes asjaomase veterinaarravimi kasutustingimustest;

c) hinnang inimeste hilisema kokkupuute kohta mikroobide resistentsusega ja selle tagajärjed inimeste tervisele.

3) Käsitletakse resistentsust keskkonnas.

#### IIIa.3A5. **Kasutajate ohutus**

Kasutajaohutuse jaos hinnatakse alajagudes IIIa.3A–IIIa.3A4 nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt veterinaarravimite komitee (CVMP) suunistele.

#### IIIa.3A6. **Keskkonnariski hindamine**

##### IIIa.3A6.1. **Selliste veterinaarravimite keskkonnariski hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest**

1) Keskkonnariski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivad kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.

2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning sellise kokkupuutega seotud riski ulatus, võttes arvesse eelkõige järgmist:

a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisi;

b) manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,

c) ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist ravitavate loomade kaudu; nende püsivust eritistes;

d) kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamist.

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

▼ **M1**

Toiduloomaliikidele ettenähtud toodete puhul liigitatakse püsivad, bioakumuleeruvad ja toksilised ained (PBT-ained) või väga püsivad ja väga bioakumuleeruvad ained (vPvB-ained) REACH-määruse XIII lisa kriteeriumide kohaselt ning neid hinnatakse vastavalt ameti avaldatud veterinaarravimite kasutatavate ainete PBT- ja vPvB-hindamise suunistele.

### IIIa.3A6.2. **Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnariski hindamine**

- 1) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artiklis 2 ja C osas nõutud dokumendid.
- 2) Võimalikku kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale, mis võib ilmnedagi geeniülekanega GMOdelt teistele organismidele või tuleneda geneetilisest muundamisest, hinnatakse iga juhtumi puhul eraldi. Sellise keskkonnaohu hindamise eesmärk on teha kindlaks ja hinnata GMO võimalikku otsesest ja kaudset, kohest või hilisemat kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimele ja loomadele) ning see viiakse läbi kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisa põhimõtetega.

### IIIa.3B. **Jääkide tuvastamise testid**

- 1) Käesolevas punktis kohaldatakse määruse (EÜ) nr 470/2009 mõisteid.
- 2) Ravi saanud loomadelt pärit söödavatest kudedest või munadest, piimast ja meest (asjakohasel juhul vahast) 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.
- 3) Toiduloomadel kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul peavad jääkide esinemise kohta koostatud dokumendid näitama:
  - a) 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 (asjakohasel juhul vahas);
  - b) võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat riski tarbija tervisele;
  - c) et jääkide kadumise uurimisel kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et anda piisavat kinnitust, et jääkide kohta esitatud andmed on sobivaks aluseks keeluaja määramisel.

▼ **M1****IIIa.3B1. Toote identifitseerimine**

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

- a) koostis;
- b) asjaomase partii või asjaomaste partiide füüsilise ja keemilise (tõhususe ja puhtuse) testi tulemused;
- c) partii identifitseerimine.

**IIIa.3B2. Jääkide kadumine**

- 1) Uuringud, mille käigus mõõdetakse jääkide kadumist sihtlooma kudetest pärast veterinaarravimi viimast manustamist, võimaldavad kindlaks määrata keeluajad, et tagada, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikuks osutada.
- 2) Esitatakse veterinaarravimi komponentide jääkide piirnormi praegune staatus asjaomasel sihtliigil.
- 3) Olemasolevate jääkide normid mõõdetakse piisaval arvul ajahetkedel pärast veterinaarravimi lõpliku doosi manustamist katseloomadele. Imetajate ja lindudega tehtavad uuringud viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL48 ja muudele asjakohastele suunistele. Mees jääkide tuvastamise uuringud tehakse vastavalt VICH suunisele GL56 ja uuringud jääkide kadumise kohta veeloomaliikidest vastavalt VICH suunisele GL57.
- 4) Hindamise põhjal käsitletakse kavandatud keeluaja põhjendust.

**IIIa.3B3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod**

- 1) Jääkide kadumise uuring (uuringud), analüüsimeetod(id) ja selle (nende) valideerimine viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL49.
- 2) Kavandatava analüüsimeetodi sobivuse hindamisel lähtutakse teaduslike ja tehniliste teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

**IIIa.4. 4. OSA: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)****IIIa.4A. Prekliinilised uuringud**

Prekliiniliste uuringute eesmärk on uurida ravimi ohutust ja efektiivsust sihtloomadel ning teha kindlaks ravimi farmakoloogiline toime, farmakokineetilised omadused, doos ja dooside intervall, resistentsus (kui see on asjakohane) ja sihtlooma taluvus.

**IIIa.4A1. Farmakoloogia****IIIa.4A1.1. Farmakodünaamika**

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

▼ **M1**

- 2) Igakülselt kirjeldatakse toimeviisi ja farmakoloogilisi toimeid, mille soovitatud praktiline rakendus põhineb, kaasa arvatud teiseseid toimeid (kui neid on). Üldiselt uuritakse mõju peamistele kehalistele funktsioonidele. 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 aktiivsust, siis näidatakse ära vahe ning tõendatakse selle statistilist olulisust.
- 3) Uuritakse ravimite muude omaduste (näiteks manustamistee või koostise) mõju toimeaine farmakoloogilisele toimele.
- 4) Kui uurimismeetodid ei vasta standardmenetlustele, kirjeldatakse neid soodamist ja nende kehtivust tõendada võimaldava üksikasjalikkusega. Uurimistulemused esitatakse selgesti ja arusaadavalt ning esitatakse statistiliste võrdluste tulemus.
- 5) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral uuritakse ka aine korduvast manustamisest tulenevate reaktsioonide kvantitatiivseid muutusi.

**IIIa.4A1.2. Farmakokineetika**

- 1) Toimeaine farmakokineetilisi põhiandmeid nõutakse, et hinnata veterinaarravimi ohutust ja efektiivsust sihtliigi loomadel, eriti kui tegemist on uue aine või koostisega.
- 2) Sihtloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada nelja peamisse valdkonda:
  - a) koostises sisalduva toimeaine farmakokineetiliste põhiomaduste (nagu imendumine, jaotumine, ainevahetus ja eritumine) kirjeldus;
  - b) doseeringu, plasmas ja kudedes tekkiva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vaheliste seoste uurimine;
  - c) vajaduse korral erinevate sihtliikide vaheliste farmakokineetiliste parameetrite võrdlemine ja selliste võimalike liigierinevuste uurimine, millel on mõju sihtlooma ohutusele ja veterinaarravimi efektiivsusele;
  - d) vajaduse korral biosaadavuse võrdlemine, et toetada eri toodete, ravimvormide, toimeainekoguste või manustamisteede ohutus- ja efektiivsusteabe seostamist, või valmistamises või koostises, sealhulgas katse- ja lõplikus koostises toimunud muutuste mõju võrdlemine.
- 3) Sihtloomaliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja farmakodünaamiliste uuringute täiendamiseks, et toetada ohutute ja toimivate doseerimisskeemide koostamist (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne). Farmakokineetiliste lisauuringute tegemine võib olla nõutav doseerimisskeemide koostamiseks vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele.

**▼ M1**

- 4) Kui toimiku 3. osas on esitatud farmakokineetilised uuringud, võib teha ristviite sellistele uuringutele.
- 5) Püsikombinatsioonide kohta vt IV jagu.

**IIIa.4A2. Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele**

- 1) Asjaomaste bioloogiliste veterinaarravimite (nt mikroobi- ja parasitidivastase toimega ained) puhul esitatakse teave hetkeresistentsuse kohta (kui see on asjakohane) ja kliiniliselt olulise resistentsuse võimaliku tekke kohta sihtloomaliigil kavandatud näidustuse korral. Võimaluse korral esitatakse teave resistentsusmehhanismi(de), resistentsuse molekulaarse geneetilise baasi ja resistentsuse determinantide ülekandekiiruse kohta. Vajaduse korral esitatakse teave kaas- ja ristresistentsuse kohta. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks kliiniliselt olulistest organismides.
- 2) Inimestele avalduvate riskide seisukohast tähtsat resistentsust käsitletakse toimiku 3. osas. Kui see on asjakohane, tehakse ristviide toimiku 3. osas esitatud andmetele.

**IIIa.4A3. Doosi määramine ja kinnitamine**

- 1) Esitatakse asjakohased andmed, mis põhjendavad kavandatud doosi, dooside intervalli, ravi kestust ja kordusravi intervalli.
- 2) Välitingimustes tehtavate uuringute puhul esitatakse kliinilistes uuringutes esitatud asjakohane teave.

**IIIa.4A4. Sihtloomaliigi ravimitaluvus**

- 1) Veterinaarravimi lokaalset ja süsteemset taluvust uuritakse sihtloomaliikidel. Sihtloomade ohutuse uuringute eesmärk on iseloomustada talumatuse märke ja määrata kindlaks täpne ohutusvaru, kasutades soovitatud manustamisteed või -teid. Eesmärgi võib saavutada, suurendades doosi ja/või ravi kestust.
- 2) Uringuaruanne (aruanded) sisaldab üksikasjalikke andmeid kõikide oodatavate farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete kohta. Sihtloomade ohutuse uuringud viiakse läbi kooskõlas VICH ja ameti avaldatud asjakohaste suunistega. Sihtliikide ohutuse teavet võib saada ka muudest prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest koos avaldatud kirjandusest pärineva asjakohase teabega.

**IIIa.4B. Kliinilised uuringud****IIIa.4B1. Üldpõhimõtted**

- 1) Kliiniliste uuringute kavandamisel, tegemisel ja nendest teatamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse VICH ja ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Väljaspool liitu läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmeid võib müügiloa taotluse hindamisel võtta arvesse üksnes juhul, kui andmed esindavad piisavalt liidu olukorda.

**▼ M1**

- 2) Põhjustatud vastuväidete puudumise korral kinnitatakse eksperimentaaluuringu, näiteks proovi- või katseuuringu andmeid või muude kui eksperimentaaluuringu tulemusi tavalistes välitingimustes hangitud andmetega.
- 3) Kliiniliste uuringute eesmärk on uurida välitingimustes veterinaarravimi ohutust sihtloomadele ja ravimi efektiivsust loomakasvatuse tavatingimustes ja/või hea veterinaartava osana. Need tõendavad veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist ettenähtud sihtliigile, kasutades soovitatud doseerimiskeemi ja soovitatud manustamisteed või -teid. Uuringu struktuuri eesmärk on toetada näidustusi ja võtta arvesse vastunäidustusi vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamishised ning ravimi võimalikke kõrvaltoimeid.
- 4) Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringuplaaniga kohaselt. Liidu veterinaarsetes kliinilistes uuringutes kasutamiseks ettenähtud koostise puhul on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutatamatult sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes“.
- 5) Põhjustatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrreldavad kliinilised uuringud). Uue tootega saadud efektiivsustulemusi võrreldakse efektiivsustulemustega sihtloomaliigil, kellele on manustatud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloo saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)el kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või platseebomõjuga või ravi puudumisega. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.
- 6) Põhjustatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse kliiniliste uuringute plaani koostamisel, analüüsimisel ja hindamisel kehtestatud statistilisi põhimõtteid kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

**IIIa.4B2. Dokumendid**

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

**IIIa.4B2.1. Prekliiniliste 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;

**▼ M1**

- e) testid, millega määratakse kindlaks ja kinnitatakse doos (sealhulgas dooside intervall, ravi kestus ja kordusravi intervall);
- f) vajaduse korral resistentsustestid ja -uuringud.

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleb üksikasjalikult kirjeldada. Peale selle esitatakse kõigis prekliiniliste uuringute aruanetes järgmised üksikasjad:

- a) kokkuvõte;
- b) uuringuprotokoll;
- c) üksikasjalik eesmärkide, ülesehituse ja läbiviimise kirjeldus, mis hõlmab kasutatud meetodeid, seadmeid ja materjale, andmeid loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistust, doosi, manustamisteed ja -skeemi;
- d) tulemuste statistiline analüüs;
- e) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta.

Kõnealuste andmete puudumist tuleb põhjendada.

**IIIa.4B2.2. Kliiniliste uuringute tulemused**

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

Müügiloa hoidja 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 lühikokkuvõte, 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:
  - i) ei ole ravimit saanud;
  - ii) on saanud platseebot;

**▼ M1**

- iii) on saanud muud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)e jaoks kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või
  - iv) 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 söötmissiisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb eriliselt arvesse võtta;
- g) tulemuste statistiline analüüs.

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

**IIIb JAGU****NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE**

Artikli 4 punktis 5 määratletud immunoloogilistele veterinaarravimitele kohaldatakse järgmisi nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

**IIIb.1. 1. osa: toimiku kokkuvõte**

Vt I jagu.

**IIIb.2. 2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline ja mikrobioloogiline teave)****IIIb.2.A. Toote kirjeldus****IIIb.2A1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

1) Immunoloogilise veterinaarravimi kõigi komponentide kvalitatiivse koostise all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab järgmist:

- a) toimeaine(d);
- b) vaktsiiniabiainete komponendid;
- c) muude abiainete komponendi(d), olenemata nende laadist ja kasutatud kogusest, sealhulgas säilitusained, stabilisaatorid, värvained, lõhna- ja maitseained, määrgistused jne;
- d) kaasasolevad taastuslahustid.

▼ **M1**

- 2) Kõnealustele punkti 1 andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed esmapakendi ja kui see on asjakohane, siis ka välispakendi kohta ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning immunoloogilise veterinaarravimi kasutamise- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa. Kui immunoloogilise veterinaarravimiga ei anta kasutamise- või manustamisvahendit kaasa, lisatakse selle kohta vajaduse korral asjakohane teave toote hindamise eesmärgil.
- 3) Olenemata artikli 8 muude sätete kohaldamisest, tähendab immunoloogiliste veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“:
  - a) Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealusel monograafias olevat põhinimetust, mille kasutamine on kohustuslik kõigi nende ainete puhul, koos viitega asjaomasele farmakopöale;
  - b) muude ainete puhul WHO soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuse aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;
  - c) värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 2009/35/EÜ.
- 4) Immunoloogilise veterinaarravimi toimeainete kvantitatiivse koostise 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 vakstiiniabiinete ja abiinete komponentide puhul nendest igäühe mass või ruumala, võttes nõuetekohaselt arvesse alajaosa IIb.2B esitatud andmeid.
- 5) Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda.
- 6) Bioloogilise aktiivsuse ühikud, mille kohta ei ole avaldatud andmeid, väljendatakse viisil, mis annab ühest teavet koostisosade toime kohta, näiteks esitades valmistootet tiitri või tõhususuuringuga kindlaksmääratud koguse.
- 7) Koostis esitatakse miinimumkogustena ja vajaduse korral maksimumkogustena.

IIIb.2A2. **Tootearendus**

- 1) Esitatakse selgitus, mis sisaldab muu hulgas järgmist:
  - a) koostise ja koostisosade valik, eelkõige seoses nende kavandatud funktsioonide ja vastavate kontsentratsioonidega;
  - b) põhjendus säilitusaine koostisesse lisamise kohta;

▼ **M1**

- c) esmapakend ning valmistoote säilitamiseks ja kasutamiseks kasutatava pakendi ja selle sulgemissüsteemi sobivus. Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega;
  - d) võimalik muu pakend ja vajaduse korral välispakend;
  - e) kavandatavad pakendi suurused seoses kavandatava manustamise, annustamise ja sihtliikidega;
  - f) koostisesse liias lisatud koostisainete kogused, et tagada minimaalne tõhusus/antigeenisaldus kõlblikkusaja lõpus, koos põhjendusega;
  - g) toimeaine ja valmistoote valmistamisprotsessi valik;
  - h) arutus kliinilistes uuringutes kasutatavate partiide valmistamiseks kasutatud valmistamisprotsessi(de) ja müügiloa taotluses kirjeldatud protsessi vaheliste erinevuste kohta;
  - i) kui valmistooteaga soovitatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.
- 2) Selgitusele lisatakse tootearendust käsitlevad teaduslikud andmed.

**IIIb.2B. Valmistamisviisi kirjeldus**

- 1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav kirjeldus kasutatavate toimingute laadist ja sealhulgas tuvastataks tootmisprotsessi põhietaapid.
- 2) Valmistamisprotsessi kirjeldus peab sisaldama vähemalt järgmist:
- a) valmistamise eri etapid (kaasa arvatud antigeeni tootmine ja puhastusmenetlused), millega kaasneb protsessi vooskeem, et oleks võimalik hinnata valmistamismenetluse reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist,
  - b) pideva tootmise korral kõik andmed valmistoote partiide ühetahulisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta; esitatakse teave selle kohta, kuidas partii on määratletud, ja kavandatava(te) kaubapartii(de) suurus(t)e kohta;
  - c) loetelu kõikide kasutatud ainete kohta vastavates etappides, hõlmates ained, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada;
  - d) andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, sealhulgas representatiivse tootepartii näide;

▼ **M1**

- e) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetapis neid tehakse;
  - f) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopõaga hõlmamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.
- 3) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kirjeldatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatavate kontrollimeetodite valideerimist, see dokumenteeritakse ja esitatakse tulemused. Tõendatakse tootmisprotsessi põhietappide ja kogu tootmisprotsessi valideerimist ning esitatakse tulemused kolme järjestikuse partii kohta, mis on toodetud kirjeldatud meetodit kasutades.

**IIIb.2C. Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

- 1) Käesolevas alajaos tähendab mõiste „lähteained“ kõiki immunoloogilise veterinaarravimi tootmisel kasutatud komponente.
- 2) Müügilolevaid kasutusvalmis vaktsiiniabiainete süsteeme, mis on märgistatud kaubamärgiga, ning mitmest komponendist koosneva toimeaine tootmiseks kasutatavaid kasvukeskkondi käsitatakse ühe lähteainena. Siiski esitatakse kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis sellises ulatuses, mida vastutavad asutused peavad vajalikuks valmis- toote kvaliteedi puhul, ning sellest tulenevad mis tahes riskid.
- 3) Kui kasvukeskkondade või vaktsiiniabiainete süsteemide valmistamiseks kasutatakse loomse päritoluga materjali, tuleb lisada kasutatud loomaliigid ja -koed ning tõendada vastavust Euroopa farmakopõa asjakohastele monograafiatele, sealhulgas üldmonograafiatele ja üldpeatükkidele.
- 4) Taotleja esitab dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega ja veterinaarravimi valmistamisega seotud lähteained, sealhulgas seemnematerjal, raku- liinid, seerumipartiid ja muu loomse päritoluga materjal vastavad loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste (*Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*) nõuetele ning Euroopa farmakopõa vastava monograafia nõuetele. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopõa monograafiale.
- 5) Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja partiis kasutatud kõigi komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta ning see esitatakse käesoleva alajao nõuete kohaselt.
- 6) Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.
- 7) Värvaine peab igal juhul vastama direktiivi 2009/35/EÜ nõuetele.

**▼ M1**

- 8) Antibiootikumide kasutamine tootmise ajal ja säilitusainete lisamine valmistoote koostisesse peab olema põhjendatud ja kooskõlas Euroopa farmakopõaga.
- 9) Uute abiainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos ristviidetega aluseks olevatele ohutusalastele kliinilistele ja mitte-kliinilistele andmetele. Värvainete puhul loetakse piisavaks alajao II.2C2 punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

**IIIb.2C1. Farmakopõades loetletud lähteained**

- 1) Põhjendatud asjakohaste vastuväidete puudumise korral kohaldatakse Euroopa farmakopõa monograafiaid kõigi selles loetletud lähteainete suhtes.
- 2) Muude ainete osas võib iga liikmesriik oma territooriumil valmistatud ravimite suhtes nõuda oma riigi farmakopõa nõuete täitmist.
- 3) Analüüsimeetodite kirjelduse võib asendada täpse viitega asjaomasele farmakopõale.
- 4) Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad vastama müügi- ja tootlusel märgitud testidele. Kui kasutatakse farmakopõades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuse farmakopõa kvaliteedinõuetele.
- 5) Kui Euroopa farmakopõa monograafias või liikmesriigi farmakopõas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted võivad osutada aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügi- ja tootlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone. Oletatavast ebapiisavusest teatatakse kõnealuse farmakopõa eest vastutavatele asutustele.

**IIIb.2C2. Farmakopõas loetlemata lähteained****IIIb.2C2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained**

- 1) Kirjeldus esitatakse monograafiana.
- 2) Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine 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.
- 3) Lähteainete päritolu, sealhulgas geograafilist piirkonda, ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.
- 4) Geneetiliselt muudetud lähteainete puhul peab olema lisatud üksikasjalik teave algselt kasutatud rakkude ja nende tüvede kohta, ekspresioonivektori ehitus (nimi, päritolu, replikoni funktsioon, promootori 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, koopiade arv ja geneetiline stabiilsus.

**▼ M1**

- 5) Geneetilisel muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaaravimite puhul lisatakse taotluse kvaliteediosale ka direktiivi 2001/18/EÜ kohaselt nõutud dokumendid.
- 6) Seemnematerjali, sealhulgas rakuliine ja antiseerumi tootmiseks kasutatavat toorseerumit kontrollitakse identsuse suhtes ja tõendatakse võõrpäritolu ainete puudumist Euroopa farmakopöa kohaselt.
- 7) Andmed esitatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatud bioloogilise päritoluga ainete kohta. Teave hõlmab järgmist:
- a) üksikasjalikud andmed ainete päritolu kohta,
  - b) kõigi kasutatud töötlemis-, puhastus- ja inaktiveerimismenetluste üksikasjad koos andmetega kõnealuste menetluste valideerimise ja tootmise ajal tehtud kontrollimiste kohta;
  - c) üksikasjalikud andmed kõigile ainepartiidele tehtud saastetesti kohta.
- 8) Kui avastatakse võõrpäritolu aineid või kahtlustatakse nende olemasolu, kõrvaldatakse vastav aine või töödeldakse seda valideeritud viisil, et vähendada olemasolu riski. Kui töötlemise järel avastatakse või kahtlustatakse võõrpäritolu aine olemasolu, kasutatakse vastavat materjali vaid juhul, kui toote edasine töötlemine tagab nende ainete kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise; võõrpäritolu ainete kõrvaldamist ja/või inaktiveerimist tõendatakse.
- 9) Rakuliinide kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatuna säilinud suurima tootmisel kasutatud passaažide arvuni.
- 10) Nõrgestatud elusvaktsiini puhul esitatakse kinnitus seemne nõrgestamisomaduste stabiilsuse kohta. Välja arvatud juhul, kui konkreetne omadus on seotud nõrgestamisega (nt geneetiline marker, terminiline stabiilsus), saavutatakse see tavaliselt sihtloomaliigi virulentseks muutumise puudumisega.
- 11) Vajaduse korral esitatakse bioloogilise lähteaine või katsemenetlustes kasutatud reaktiivide proovid, et võimaldada pädeval asutusel korraldada ettenähtud kontrollteste.

**IIIb.2C2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained**

Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- a) lisaks alajao IIIb.2A1 punkti 3 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm;
- b) lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis;

▼ **M1**

- c) lähteaine ülesanne;
- d) identifitseerimisviisid;
- e) näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

**IIIb.2D. Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal**

- 1) Toimik peab sisaldama üksikasjalikke andmeid valmistamise vaheetappidel tehtud kontrolltestide kohta eesmärgiga kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele. Iga kontrolltestile määratakse spetsifikatsioonid ja kirjeldatakse analüüsimeetodid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse valmistamisprotsessis kriitiliselt tähtsaks peetavate parameetritega seotud kontrolltestide valideerimine.
- 2) Inaktiveeritud või toksoid-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.
- 3) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

**IIIb.2E. Valmistoote kontrolltestid**

- 1) Valmistoote analüüsimiseks tehtavate testide kirjeldus ja meetodid esitatakse kvaliteedihindamise eesmärgil piisavalt üksikasjalikult.
- 2) Kui on olemas asjakohased monograafiad ning kui kasutatakse muid katsemenetlusi ja piinorme peale Euroopa farmakopöa monograafiasse või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiasse kantute, tõendatakse, et kõnealuste monograafiate kohaselt testitud valmistoode vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud kvaliteedinõuetele. Müügiloo taotluses loetletakse iga valmistootepartii representatiivsete proovidega tehtud testid. Märgitakse pakkimata valmisvaktsiinil, mitte sellest moodustatud partiiil või partiidel tehtud testide sagedus. Näidatakse valmistoote kvaliteedinõuded seeria vabastamisel ja neid põhjendatakse. Esitatakse valmistootelega tehtud kontrolltestide valideerimine.
- 3) Esitatakse teave etalonaine kindlaksmääramise ja asendamise kohta. Kui kasutatud on rohkem kui üht etaloni, esitatakse kvalifitseerimise ajalugu, milles kirjeldatakse, kuidas säilitati eri etalonide vahelist seost.
- 4) Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

▼ M1

- 5) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.
- 6) Valmistoote üldised omadused
- Kui kohaldatakse üldiste omaduste määramise teste, hõlmavad need välimust ning füüsikalisi või keemilisi teste, nagu juhtivustest, pH-test, viskoossuse test jne. Iga asjaomase omaduse puhul määrab taotleja spetsifikatsioonid ja asjakohased lubatud piirid.
- 7) Toimeaine(te) tuvastamine
- Vajaduse korral tehakse spetsiaalne identifitseerimistest. Asjakohasel juhul võib identifitseerimistesti kombineerida partii tiitri või tõhusuuringuga.
- 8) Partii tiiter või tõhusus
- Näitamaks, et igal partiiil on ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks asjaomane tõhusus või tiiter, viiakse iga partii puhul läbi toimeaine kvantifitseerimine.
- 9) Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs
- Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kontrollitakse valmis-tootel vaktsiiniabiaine ja selle komponentide kogust ja liiki.
- 10) Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs
- Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste.
- Säilitusainete puhul on kohustuslik ülem- ja alammäära test. Kõigi muude abiainekomponentide puhul, mis võivad tekitada kõrvaltoimet, on kohustuslik ülemmäära test.
- 11) Steriilsus- ja puhtustest
- Parenteraalselt manustatavate toodete puhul tõendatakse võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja asjakohasel juhul bakteriaalsete endotoksiinide) puudumist kooskõlas Euroopa farmakopöaga. Piisavalt põhjendatud juhtudel võib mittevedelate, mitte-parenteraalselt manustatavate toodete puhul olla steriilsustesti asemel lubatud vastavus maksimaalsele biokoormuse piirnормile.
- Asjakohased testid võõrpäritolu ainetest või muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõendamiseks tehakse vastavalt immunoloogilise veterinaaravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele. Euroopa farmakopöas kirjeldatud võõrpäritolu ainete puudumise tõendamiseks kasutatakse riskipõhist lähenemisviisi.

**▼ M1**

## 12) Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

## 13) Täitemaht

Õige täitmismahu tõendamiseks tehakse asjakohased testid.

IIIb.2F. **Partiide ühetaolisus**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tavatootmisele vastava kolme järjestikuse partii täielik aruanne koos kõikide andmetega tootmise käigus ja valmistootel tehtud testide kohta. Kombineeritud toodete alusel saadud ühetaolisuse andmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul.

IIIb.2G. **Stabiilsustestid**

## 1) Stabiilsustestides uuritakse toimeaine ja valmistoote, sealhulgas vajaduse korral lahusti(te) stabiilsust.

## 2) Kirjeldatakse teste, mis tõendavad toimeaine ja valmistoote kavandatud kõlblikkusaega, soovitatavaid säilitamistingimusi ning spetsifikatsioone kõlblikkusaja lõpul. Kõnealused testid on alati reaallajalised.

Kui säilitatakse valmistamisprotsessi eri etappide vahesaadusi, põhjendatakse stabiilsusandmete põhjal nõuetekohaselt kavandatud säilitamistingimusi ja säilitamise kestust.

## 3) Valmistoote stabiilsustestid tehakse vähemalt kolmel representatiivsel partiiil, mille valmistamisprotsess vastab kirjeldusele, ning lõplikus pakendis (lõplikes pakendites) säilitatavatel toodetel; testid hõlmavad bioloogilisi ja füüsikalisi-keemilisi stabiilsusteste, mida tehakse regulaarsete ajavahemike järel valmistootega kuni kolm kuud pärast väidetava kõlblikkusaja lõpuni.

## 4) Järeldustes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud säilitamistingimustes. Stabiilsusuuringu käigus saadud tulemusi võetakse arvesse asjakohaste koostise ja turulelaskmise spetsifikatsioonide määratlemisel, et tagada toote vastavus väidetavale kõlblikkusajale.

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

## 6) Kui valmistoode 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.

**▼ M1**

- 7) Kombineeritud toodete alusel saadud stabiilsusandmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul, kui seda on piisavalt põhjendatud.
- 8) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kõlblikkusaja kasutamisspetsifikatsioon.
- 9) Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust.
- 10) Teave säilitusainete efektiivsuse kohta teistes sama tootja samastes immunoloogilistes veterinaarravimites võib olla piisav.
- 11) Kui toimeaineid säilitatakse, määratakse stabiilsusandmete põhjal kindlaks kavandatud säilitamistingimused ja säilitamise kestus. Nende andmete saamiseks testitakse kas toimeaineid või valmis-toodet.

**IIIb.2H. Muu teave**

Toimikusse võib lisada selles jaos nimetamata teabe immunoloogilise veterinaarravimi kvaliteedi kohta.

**IIIb.3. 3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamistestid)****IIIb.3A. Üldnõuded**

- 1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:
  - a) immunoloogilise veterinaarravimi ohutus sihtliigile manustamisel ja igasugune soovimatu toime, mis võib tekkida kavandatud kasutustingimustes; seda soovimatut toimet hinnatakse seoses toote võimaliku kasuga;
  - b) ravimit saanud loomadelt saadud toiduainetes sisalduvate veterinaarravimi- või ainejääkide võimalik kahjulik toime inimesele;
  - c) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;
  - d) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

**▼ M2**

- 2) Prekliinilised ohutusuuringud tehakse kooskõlas hea laboritava nõuetega.

Heale laboritavale mittevastavad uuringud võivad olla lubatud muude kui sihtliikidega tehtavate uuringute puhul ja uuringute puhul, milles hinnatakse vaktsiinitüvede immunoloogilisi, bioloogilisi või geneetilisi omadusi piisavalt kontrollitud tingimustes. Muid kõrvalekaldeid põhjendatakse.

**▼ M1**

- 3) Kõik ohutusuuringud 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.

▼ **M1**

- (4) Ohutusuringute korraldamine, läbiviimine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine toimub eelnevalt kehtestatud süstemaatilise kirjaliku korra kohaselt.
- 5) Kliinilised uuringud (väliuuringud) tehakse hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt. Kõrvalekaldeid põhjendatakse.
- 6) Ohutusuuringud peavad olema kooskõlas asjakohaste Euroopa farmakopõa nõuetega. Kõrvalekaldeid põhjendatakse.
- 7) Ohutusuuringud tehakse sihtliikidel. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja ohutustestis kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.
- 8) Jagudes B.1, B.2 ja B.3 kirjeldatud laboritestide puhul peab veterinaarravimi doosis olema maksimaalne tiiter, antigeenisaldus või tõhusus. Nõutava doosi saavutamiseks võib vajaduse korral antigeeni kontsentratsiooni kohandada.
- 9) Immunoloogilise veterinaarravimi ohutust tõendatakse sihtloomaliigi iga rühma puhul, kellel selle kasutamist soovitatakse, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja -viise ning kavandatud manustamiskeeme. Teaduslikult põhjendatud juhul võib kasutada halvima stsenaariumi kohast manustamisteed ja -viisi.
- 10) Elusorganismidest koosnevate immunoloogiliste veterinaarravimite kohta on jaos B.6 esitatud erinõuded.
- 11) Müügiloa taotlusele lisatavad andmed ja dokumendid esitatakse alajao IIIb.4B punktis 4 ja alajao IIIb.4C punktis 3 kirjeldatud prekliiniliste ja kliiniliste uuringute nõuete kohaselt.

**IIIb.3B. Prekliinilised uuringud**

- 1) Ühekordse doosi manustamise ohutus

Immunoloogilist veterinaarravimit manustatakse soovitatud doosis ning kasutades iga soovitatud manustamisteed ja -viisi kõigile loomaliikidele ja asjakohastele loomakategooriatele (näiteks vastavalt vajadusele minimaalne vanus, tiined loomad), kellele ravim on mõeldud.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev süsteemsete ja kohalike mõjude tekkimise eeldatava aja lõpuni, kuid igal juhul vähemalt kuni 14 päeva pärast manustamist. Vajaduse korral sisaldavad kõnealused uuringud süstimiskoha üksikasjalikke makroskoopilisi ja mikroskoopilisi *post mortem* uuringuid. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Uuring võib moodustada osa punktis 3 nõutud korduva doosi manustamise uuringust või kui punktis 2 nõutud üledoosi manustamise uuringu tulemusena ei ilmne suurt süsteemset või kohalikku mõju, võib selle tegemata jätta. Kui uuring jäetakse tegemata, lähtutakse ravimi ohutuse kirjeldamisel ravimi omaduste kokkuvõttes üledoosi manustamise uuringus täheldatud süsteemsetest või kohalikust mõjust.

▼ M1

## 2) Ühekordse üledoosi manustamise ohutus

Üledoosi manustamise test on nõutav vaid elava immunoloogilise veterinaarravimi puhul.

Immunoloogilise veterinaarravimi üledoos, mis koosneb tavaliselt kümnest doosist, manustatakse kasutades iga soovitud manustamis- teed ja -viisi sihtliigi kõige tundlikumatele loomarühmadele, välja arvatud juhul, kui kõige tundlikuma manustamistee valik mitme sarnase seast on põhjendatud. Süstimise teel manustatava immuno- loogilise veterinaarravimi puhul tuleb doosid ja manustamistee(d) ja -viisi(id) valida, võttes arvesse suurimat kogust, mida võib manustada ühte konkreetsesse süstimiskohta.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes vähemalt 14 päeva pärast ravimi manusta- mist. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

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

## 3) Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel

Immunoloogiliste veterinaarravimite korduva manustamise puhul, mida tehakse põhilise manustamisskeemi raames, tuleb teha ühekordse doosi korduva manustamise uuring manustamisest tingitud kõrvaltoimete väljaselgitamiseks.

Test tehakse sihtliigi kõige tundlikumatel rühmadel (näiteks teatavad tõud, vanuserühmad), kasutades iga soovitud manustamis- teed ja -viisi.

Manustamiskordade arv ei tohi olla väiksem kui soovituslik maksi- maalne arv; vaktsiinide puhul võetakse arvesse esmase vaktsineeri- mise ja esimese kordusvaktsineerimise kordade arvu.

Manustamiskordade intervall võib olla lühem kui ravimi omaduste kokkuvõttes väidetud intervall. Valitud intervalli põhjendatakse seoses kavandatud kasutustingimustega.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev 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 immunoloogiline veterinaarravim on ette nähtud kasutamiseks või seda võidakse kasu- tada tiinetel loomadel või munevatel lindudel ja kui andmete põhjal selgub, et lähteaine, millest ravim saadakse, võib olla riskiteguriks.

Isasloomade ning tiinete ja tiinuseta emasloomade paljunemisvõimet uuritakse soovitud doose ning kõige tundlikumat manustamis- teed ja -viisi kasutades.

▼ M1

Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, mida soovitatakse kasutada tiinetel loomadel, tuleb paljunemisvõime uurimisel pöörata tähelepanu manustamise ohutusele kogu tiinuse ajal või tiinuse konkreetsel perioodil, võttes arvesse toote kavandatud kasutamist.

Vaatlusaega pikendatakse poegimiseni, et uurida võimalikku kahjulikku mõju järglaskonnale, sealhulgas teratogeenseid ja aborti esilekutsuvaid mõjusid.

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

## 5) Immunoloogiliste funktsioonide uurimine

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

## 6) Erinõuded elusvaktsiinidele

## 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. Esitatakse hinnang loomalt loomale ülekandumiste arvu kohta, mis võivad esineda tavalistes kasutustingimustes, ja võimalike tagajärgede kohta.

## 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 tähenduses) vastu, pööratakse nende uuringute käigus erilist tähelepanu organismide püsivusele süstimiskohtades.

## 3) Virulentsuse suurenemine

Virulentsuse suurenemist või virulentseks muutumist uuritakse algkülvil. Kui algkülvi ei ole piisavas koguses, uuritakse tootmiseks kasutatavat madalaima passaažiga külvi. Muu passaaži võimaluse kasutamist tuleb põhjendada. Esialgseks vaktsineerimiseks kasutatakse manustamisteed ja -viisi, mis kõige tõenäolisemalt suurendab virulentsust, mis viitab virulentseks muundumisele. Passaažiseeriad tehakse vähemalt viiele sihtliigi loomarühmale, välja arvatud juhul, kui rohkemate passaažide tegemiseks on põhjendus või kui organism kaob katseloomadest varem. Organismi ebapiisava replitseerumise tõttu tuleb sihtloomadel sooritada nii palju passaaže kui võimalik.

**▼ M1**

- 4) Vaktsiinitüve bioloogilised omadused  
Vaktsiinitüve sisemiste bioloogiliste omaduste (näiteks neurotropismi) võimalikult täpselt määramiseks võib vaja minna muid teste.

Kui geneetiliselt muundatud elusorganismi (elusorganisme) sisaldate vaktsiinide puhul lisatakse võõrpäritolu geenist saadud toode tüvesse struktuurse valguna, käsitletakse tüve tropismi või virulentuse muutumise riski ja vajaduse korral tehakse eritestid.

- 5) Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine  
Hinnatakse rekombinatsiooni või genoomilise varieerumise võimalikust väli- või muude tüvedega ning käsitletakse selle tagajärgi.

- 7) Kasutajate ohutus

Selles alajaos käsitletakse alajagudes IIIb.3A–IIIb.3B nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt ameti avaldatud asjakohastele suunistele.

- 8) Vastastikune toime

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

### IIIb.3C. Kliinilised uuringud

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi kliiniliste uuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Samade kliiniliste uuringute käigus võib uurida nii ohutust kui ka efektiivsust.

### IIIb.3D. Keskkonnamiski hindamine

- 1) Keskkonnamiski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.

- 2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning iga sellise kokkupuutega seotud riski ulatust, võttes arvesse eelkõige järgmist:

a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamiskiisi;

b) manustamismeetodid ja -viisid, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust;

▼ **M1**

- c) ravimi või selle toimeainete võimalikku keskkonda eritumist ravi saanud loomade kaudu ning selliste eritiste püsivust;
- d) kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamist.
- 3) Elusvaktsiinitüvede puhul, mis võivad olla zoonootilised, tuleb hinnata nende riski inimestele.
- 4) Kui esimese etapi järeldest ilmneb oluline keskkonna ja ravimi kokkupuute võimalus, asub taotleja teise etapi juurde ning hindab veterinaarravimi võimalikku riski keskkonnale. Vajaduse korral tehakse täiendavaid uuringuid ravimi mõju uurimiseks (mullale, veele, õhule, veeorganismidele, muudele organismidele peale sihtorganismide).
- 5) DNA vaktsiinide puhul on ohutusprobleem DNA võimalik migratsioon sugunäärmete kudedesse ja DNA võimalik ülekandumine vaktsineeritud isas- ja emasloomade sugurakkudesse ning seega võimalik ülekandumine järglastele. Taotleja hindab ja arutab võimalikku riski (võimalikke riske), mida sellised immunoloogilised veterinaarravimid võivad põhjustada inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimedele ja loomadele). Kui tehakse kindlaks võimalik risk (võimalikud riskid), uuritakse selles küsimuses teabe esitamiseks vaktsiini mõju olenevalt selle kasutamisest lemmikloomadel või toiduloomadel.
- IIIb.3E. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul nõutav hindamine**
- 1) Geneetiliselt muundatud organisme (GMO) sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artikli 2 ja C osa ning GMOsid käsitlevate erisuuniste alusel nõutud dokumendid.
- 2) Võimalikku kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale, mis võib ilmneeda geenülekandega GMOdelt teistele organismidele või tuleneda geneetilisest muundamisest, hinnatakse iga juhtumi puhul eraldi. Sellise keskkonnaohu hindamise eesmärk on teha kindlaks ja hinnata GMO võimalikku otsesest ja kaudset, kohest või hilisemat kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimedele ja loomadele) ning see viiakse läbi kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisa põhimõtetega.
- IIIb.3F. Prekliinilistesse uuringutesse lisatavad jääkide tuvastamise testid**
- 1) Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ei ole tavaliselt jääkide tuvastamise uuringut vaja.
- 2) Kui toiduloomadele ette nähtud immunoloogiliste veterinaarravimite valmistamisel kasutatakse antibiootikume, vaktsiiniabiaineid, säilitusaineid või muid abiaineid ja/või neid leidub lõplikus koostises, kaalutakse, kui suur on võimalus, et tarbija puutub kokku ravitud loomadest saadud toiduainetes sisalduvate jääkidega, ja käsitletakse vastavust jääkide piirnorme käsitlevatele õigusaktidele. Käsitletakse tarbijaohutusele avalduvat mõju, mis tuleneb nende võimalikust esinemisest valmistootes.

▼ **M1**

- 3) Väljakujunenud zoonootiliste haiguste elusvaktsiinide puhul võib lisaks laialikandumise uuringutele olla vajalik teha kindlaks vaktsiinijääkides sisalduvad organismid süstekohas. Vajaduse korral uuritakse selliste jääkide toimet.
- 4) Pakutakse keeluaeg ning hinnatakse selle piisavust jääkide tuvastamiseks tehtud uuringute põhjal.

IIIb.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)**

IIIb.4A. **Üldnõuded**

- 1) Täidetud peavad olema järgmised üldnõuded:
  - a) efektiivsusuuringud on kooskõlas Euroopa farmakopöa üldnõuetega; kõrvalekaldeid põhjendatakse;
  - b) efektiivsuse kindlakstegemise aluseks oleva esmase parameetri peab uurija kindlaks määrama uuringu kavandamise ajal ja seda ei tohi pärast uuringu lõpetamist muuta;
  - c) kavandatud statistilist analüüsi kirjeldatakse üksikasjalikult uuringuprotokollides;
  - d) antigeenide või vaktsiinitüvede valikut põhjendatakse episotoloogiliste andmete alusel;
  - e) 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;
- 2) üldiselt täiendatakse prekliinilisi uuringuid välitingimustes tehtud uuringutega.
 

Kui prekliinilised uuringud toetavad täielikult ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väiteid, ei ole välitingimustes tehtavad uuringud nõutavad.

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi kliiniliste uuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Samade kliiniliste uuringute käigus võib uurida nii ohutust kui ka efektiivsust.
- 3) Kõiki uuringuid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädevad asutused saaksid neid nõuetekohaselt hinnata. Tõendatakse kõikide uuringus kasutatud meetodite kehtivust.
- 4) Registreeritakse kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad:
  - a) Immunoloogilise veterinaarravimi efektiivsust tõendatakse sihtloomaliigi iga rühma puhul, kellel selle kasutamist soovitatakse, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja -viise ning kavandatud manustamisskeeme. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral määratakse uuringute tulemustele toetudes kindlaks immuunsuse ilmnemine ja kestus.

▼ **M1**

- b) Vajaduse korral hinnatakse piisavalt passiivselt omandatud ja emasloomalt saadud antikehade mõju vaktsiinide efektiivsusele, kui neid manustatakse loomadele vanuses, kus emalt saadud immuunsus ei ole veel kadunud.
- c) Multivalentse ja kombineeritud immunoloogilise veterinaarravimi iga komponendi efektiivsust tuleb tõendada. Kui ravimit soovitatakse manustada kombineerituna või koos muu veterinaarravimiga, siis tuleb asjakohaste uuringutega tõendada nende ühendamise efektiivsust. Kirjeldatakse kõiki teadaolevaid vastastikuseid toimeid muude veterinaarravimitega.
- d) Kui ravim on taotleja soovitatud vaktsineerimisskeemi osa, tuleb tõendada immunoloogilise veterinaarravimi algset või võimendavat toimet või kaastoiimet skeemi kui terviku efektiivsusele.
- e) 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.
- f) Loomadele diagnostiliselt manustatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul märgib taotleja, kuidas ravimi toimega seotud reaktsioone tuleb tõlgendada.
- g) Vaktsiinide puhul, mis on mõeldud vaktsineeritud ja nakatunud loomade eristamiseks võimaldamiseks (markervaktsiinid) ja mille efektiivsuse väide tugineb *in vitro* diagnostilistele testidele, esitatakse piisavad andmed diagnostiliste testide kohta, et võimaldada asjakohaselt hinnata markeri omadustega seotud väiteid.

IIIb.4B. **Prekliinilised uuringud**

- 1) Põhimõtteliselt tõendatakse efektiivsust täpselt määratletud laboritingimustes sihtliigi loomal pärast immunoloogilise veterinaarravimi soovitatud kasutamistingimustes manustamist esilekutsunud nakatumise abil. Nakatumise esilekutsumise tingimused kajastavad võimalikult täpselt looduslikke nakatumistingimusi. Esitatakse haigustüve ja selle asjakohasuse üksikasjad.
- 2) Elusvaktsiinide puhul võetakse efektiivsustestis kasutatav toode minimaalse tiitri või tõhususega partiist või partiidest. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse muude toodete puhul toodet sellistest partiidest pärit toodet, mis sisaldavad või omavad kõlblikusaja lõpus eeldatavasti minimaalselt toimeainet või tõhusust.
- 3) Võimaluse korral määratakse kindlaks ja dokumenteeritakse immuunsusmehhanism (rakuvahendatud/humoraalne, lokaalne/üldine immunoglobuliiniklass), mis käivitatakse pärast immunoloogilise veterinaarravimi manustamist sihtliigi loomadele soovitatud manustamistee kaudu.
- 4) Kõigi prekliiniliste uuringute kohta esitatakse järgmised andmed:
  - a) kokkuvõte;

▼ **M2**

▼ **M1**

- c) uuringud teinud asutuse nimetus;
- d) 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;
- e) kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;
- f) ravimit saanud loomade puhul ja kui see on vajalik, kas loomadele on manustatud testitavat ravimit või muud liidus müügiloa saanud ravimit;
- g) 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. Üksikandmed esitatakse tabelina. Tulemusi võib selgitada ja illustreerida andmete paljunduste, mikrofotode jms abil;
- h) täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
- i) uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
- j) tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;
- k) kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
- l) üksikasjalikud andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mida uuringu kestel oli vaja manustada;
- m) kõik muud tähelepanekud ja kõrvalekalded uuringuplaanist ning võimalik mõju tulemustele;
- n) tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

IIIb.4C. **Kliinilised uuringud**

- 1) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi väliuuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Sama väliuuringu käigus võib uurida nii ohutust kui efektiivsust.
- 2) Kui prekliiniliste uuringutega ei saa efektiivsust kinnitada, võib vastuvõetavaks tunnistada ka üksnes väliuuringute tegemise.

**▼ M1**

- 3) Väliuuringute teave peab objektiivse hinnangu andmiseks olema piisavalt üksikasjalik. Selles peab sisalduma:
- a) kokkuvõte;
  - b) kinnitus hea laboritava järgimise kohta;
  - c) vastutava uurija nimi, aadress, ülesanne ja erialane ettevalmistus;
  - d) manustamise koht ja kuupäev ning identifitseerimiskood, mida saab seostada looma(de) omaniku nime ja aadressiga;
  - e) uuringuplaani andmed, esitades kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjelduse, manustamistee ja -viisi ning -skeemi, doosi, loomade kategooriad, vaatluse kestuse, seroloogilise reaktsiooni ja muud loomadel tehtud uuringud pärast ravimi manustamist;
  - f) kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot, konkureerivat toodet või ei ole nende ravimit manustatud;
  - g) ravimit saanud loomade ja kontrollrühma loomade märgistus (vastavalt vajadusele kas ühine või isendite kaupa), sealhulgas liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu, füsioloogiline seisund;
  - h) pidamis- ja söötmissviisi lühikirjeldus, milles on märgitud kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
  - i) kõik vaatluste, talitluse ja tulemustega seotud andmed (keskmiste väärtuste ja standardhälvetega); üksikandmed esitatakse üksikisenditel tehtud uuringute ja mõõtmiste puhul;
  - j) tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;
  - k) 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 kirjeldatakse ning iga tulemustes esineva varieerumise tähendust selgitatakse;
  - l) mõju loomade talitlusvõimele;
  - m) uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
  - n) täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
  - o) kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;

**▼ M1**

- p) 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;
- q) kõik muud tähelepanekud ja kõrvalekalded uuringuplaanist ning võimalik mõju tulemustele;
- r) tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

## IV JAGU

**NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE**IV.1. **Geneeriliste veterinaarravimite taotlused**

IV.1.1. Artiklil 18 (geneerilised veterinaarravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa II jao 1. ja 2. osas osutatud andmeid. Vajaduse korral lisatakse artikli 18 lõike 7 kohane keskkonnaohu hindamine. Lisaks sisaldab toimik andmeid, mis tõestavad, et ravimil on toimeaine(te) puhul sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm kui etalonravimil; samuti andmeid, mis tõestavad bioekvivalentsust etalonravimiga või põhjendust uuringute tegemata jätmise kohta koos viitega kehtestatud suunistele. Kõiki suukaudseid ravimivorme, mille puhul toimeaine vabaneb viivitamata, käsitatakse sama ravimivormina.

Bioloogiliste (sealhulgas immunoloogiliste) veterinaarravimite puhul ei peeta üldist standardlähenumist põhimõtteliselt asjakohaseks ja järgitakse hübriidlähenumist (vt alajagu IV.2).

IV.1.2. Geneeriliste veterinaarravimite puhul keskendutakse kriitilistes ohutuse ja efektiivsuse eksperdiaruannetes eelkõige järgmisele:

- a) bioekvivalentsuse väite põhjused;
- b) ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajaduse korral säilitamise ajal tekkivatest lagunemisproduktidest) koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta;
- c) bioekvivalentsusuuringute hindamine või muu teave, mis võib toetada bioekvivalentsuse väidet kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega;
- d) lisaandmed, et tõendada müügi loa saanud toimeaine erinevate soolade, estrite või derivaatide ohutuse ja efektiivsusega seotud omaduste samaväärsust;
- e) kasutajaohutuse riskihindamise läbivaatamine, keskendudes geneeriliste ja etalonveterinaarravimite erinevustele (näiteks abiainetete koostis);
- f) keskkonnaohu hinnangu läbivaatamine, kui see on asjakohane.

▼ **M1**

- IV.1.3. Mikroobivastast ainet sisaldava geneerilise veterinaarravimi taotluse puhul esitatakse teave bibliograafiliste andmete põhjal teadaoleva resistentsuse taseme kohta.
- IV.1.4. Parasiidivastast ainet sisaldava geneerilise veterinaarravimi taotluse puhul esitatakse teave bibliograafiliste andmete põhjal teadaoleva resistentsuse taseme kohta.
- IV.1.5. Intramuskulaarselt, subkutaanselt või transkutaanselt manustamiseks mõeldud geneeriliste veterinaarravimite puhul esitatakse järgnev täiendav teave:
- a) tõendid, mis näitavad jääkide samaväärset või erinevat kadumist manustamiskohast ja mida võib toetada jääkide kadumise asjaomaste uuringutega;
  - b) tõendid, mis näitavad sihtlooma taluvust manustamiskohas ja mida võib toetada asjaomaste taluvusuuringutega sihtloomal.
- IV.2. Hübriidsete veterinaarravimite taotlused**
- IV.2.1. Artiklil 19 (Hübriidsed veterinaarravimid) põhinevates taotlustes käsitletakse veterinaarravimeid, mis sarnanevad etalonveterinaarravimiga, kuid mis ei vasta geneerilise veterinaarravimi määratluses esitatud tingimustele.
- IV.2.2. Selliste taotluste korral esitatakse järgmine teave:
- a) kõik käesoleva lisa II või III jao 1. ja 2. osas osutatud andmed;
  - b) toimiku 3. ja 4. osa puhul võivad hübriidtaotlused osaliselt tugineda juba loa saanud etalonveterinaarravimi asjakohaste ohutus-, jääkide-, prekliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemustele ning osaliselt uutele andmetele. Asjakohased uued andmed hõlmavad artikli 18 lõike 7 kohaseid kasutajaohutuse riskihindamist ja keskkonnariski hindamist. Lisaks käsitletakse asjakohaste toodete puhul (nt mikroobivastased ravimid, parasiidivastased ravimid) vajaduse korral resistentsuse tekke riski.
- IV.2.3. Bioloogiliste (sealhulgas immunoloogiliste) veterinaarravimite puhul tehakse põhjalik võrdlus, mis hõlmab kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust.
- IV.2.4. Kui viidatakse muu loa saanud veterinaarravimi andmetele, põhjendatakse nende andmete kasutamist ja asjakohasust uue ravimi puhul.
- IV.2.5. Ohutuse ja efektiivsuse toetamiseks vajalike uute andmete ulatus sõltub konkreetse uue ravimi eriomadustest ja selle erinevustest võrreldes etalonveterinaarravimiga ning see määratakse kindlaks üksikjuhtumi põhisel. Uue ravimi kohta esitatakse uued prekliinilised ja kliinilised andmed kõigis aspektides, kus etalonveterinaarravimi andmed ei ole piisavad.
- IV.2.6. Kui uued uuringud tehakse kolmandas riigis müügiloa saanud etalonveterinaarravimi partiidega, peab taotleja tõendama, et etalonveterinaarravimi luba on antud vastavalt nõuetele, mis on samaväärsed liidus kehtestatud nõuetega ning on nii sarnased, et prekliinilistes või kliinilistes uuringutes võib neid üksteisega asendada.

**▼ M1****IV.3. Kombineeritud veterinaarravimite taotlused**

IV.3.1. Taotlus püsikombinatsiooniga ravimi kohta, mis sisaldab üksikuid toimeaineid, millele on Euroopa Majanduspiirkonnas juba antud veterinaarravimi müügiluba, esitatakse artikli 20 alusel.

Püsikombinatsiooniga ravim, mis sisaldab vähemalt üht uut toimeainet, millele ei ole veel antud Euroopa Majanduspiirkonnas veterinaarravimi müügiluba, esitatakse artikli 8 alusel.

IV.3.2. Artiklil 20 põhinevate taotluste korral esitatakse 1., 2., 3. ja 4. osa sisaldav täielik toimik.

IV.3.3. Toimeainete kombinatsiooni kohta esitatakse usaldusväärne teaduslik põhjendus, mis põhineb kehtival ravipõhimõtetel, sealhulgas kliinilised andmed, mis tõendavad kõikide toimeainete vajalikkust ja panust ravi ajal.

IV.3.4. Üldjuhul esitatakse kõik andmed püsikombinatsiooniga ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta ning üksikute toimeainete ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei nõuta, välja arvatud nende üksikute farmakoloogiliste omaduste täpsustamiseks.

IV.3.5. Kui taotlejal on piisavalt üksikasjalikke andmeid üksiku teadaoleva toimeaine ohutuse ja efektiivsuse kohta, võib need andmed esitada, et vältida vajadust püsikombinatsiooni käsitleva uuringu järele või esitada asjakohast teavet. Sellisel juhul uuritakse ka toimeainete võimalikku koosmõju.

IV.3.6. Püsikombinatsiooniga ravimi suhtes tehakse kasutajaohutuse hindamine, keskkonnamiski hindamine, jääkide kadumise uuringud ja kliinilised uuringud.

IV.3.7. Kui väljajätt ei ole põhjendatud, esitatakse sihtlooma ohutuse uuring lõpliku koostisega.

**IV.4. Teadval nõusolekul põhinevad taotlused**

IV.4.1. Artiklil 21 põhinevad taotlused puudutavad tooteid, millel on juba loa saanud veterinaarravimitega sama koostis, ravimvorm ja valmistamisprotsess (sealhulgas toor- ja lähteained, protsessi parameetrid ja tootmiskohad).

IV.4.2. Selliste taotluste toimik sisaldab ainult I lisas (punktid 1–6.4) kirjeldatud 1A ja 1B osa andmeid, tingimusel, et loa juba saanud veterinaarravimi müügiloo hoidja on andnud taotlejale kirjaliku nõusoleku viidata nimetatud ravimi toimiku 1C, 2., 3. ja 4. osa sisule. Sel juhul ei pea esitama kriitilisi eksperdiaruandeid kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta. Taotleja esitab koos taotlusega kirjaliku nõusoleku tõendi.

**IV.5. Kirjanduse andmetel põhinevad taotlused**

IV.5.1. Veterinaarravimite suhtes, mille toimeaine(d) on või on olnud hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses, nagu osutatud artiklis 22, tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutuse tasemega, kohaldatakse järgmisi erieeskirju.

**▼ M1**

- IV.5.2. Esitatakse täielik toimik (mis sisaldab 1., 2., 3. ja 4. osa). Taotleja esitab 1. ja 2. osa vastavalt käesolevas lisas kirjeldatule. Ohutuse ja efektiivsuse käsitlemiseks esitatakse 3. ja 4. osa puhul üksikasjalik teaduslik bibliograafia koos teabega, mis näitab asjakohast seost bibliograafiliste viidete ja veterinaarravimi vahel. Bibliograafilisi andmeid võib olla vaja täiendada mõne ravimit käsitleva dokumendiga, näiteks kasutajaohutuse ja keskkonnariski hindamised või jääkide uuringu andmed, et põhjendada kavandatud keeluaega (keeluaegu).
- IV.5.3. Et tõendada hästi tõestatud meditsiinilist kasutust, kohaldatakse alajagudes IV.5.3.1–IV.5.3.12 sätestatud erieeskirju.
- IV.5.3.1. Veterinaarravimite komponentide hästi tõestatud veterinaarmeditsiinilise kasutamise tõendamiseks võetakse arvesse järgmisi tegureid:
- a) aeg, mille jooksul on sihtliikides toimeainet korrapäraselt kasutatud kavandatud manustamistee ja annustamisrežiimiga;
  - b) toimeaine(te) kasutamise kvantitatiivsed aspektid, võttes arvesse seda, millises ulatuses ainet (aineid) on tegelikult kasutatud, ning kasutamise geograafilist ulatust;
  - c) millisel määral pakub toimeaine(te) kasutamine teaduslikku huvi (avaldatud teaduskirjanduse põhjal);
  - d) teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.
- IV.5.3.2. Seetõttu võib hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri toimeainete puhul erinev. Mingil juhul ei või ravimi komponendi hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui veterinaarravimi esimesest süstemaatilise ja dokumenteeritud kasutamisest liidus.
- IV.5.3.3. Veterinaarne kasutamine ei tähenda üksnes kasutamist lubatud veterinaarravimina. Hästi tõestatud veterinaarmeditsiiniline kasutamine tähendab sihtliikidel kasutamist konkreetsel raviotstarbel.
- IV.5.3.4. Kui hästi tõestatud kasutuses olev aine on kavandatud täiesti uute ravinäidustuste jaoks, ei ole võimalik viidata üksnes hästi tõestatud veterinaarsele kasutusele. Esitatakse lisaandmed uue ravinäidustuse kohta koos asjakohaste ohutuse ja jääkide kadumise testidega ning prekliinilised ja kliinilised andmed; sellisel juhul ei ole võimalik esitada artiklil 21 põhinevat taotlust.
- IV.5.3.5. Taotleja esitatud avaldatud dokumendid on üldsusele vabalt kättesaadavad ja nende allikad on usaldusväärsed, eelistatavalt vastastikku hinnatavad väljaanded.
- IV.5.3.6. Dokumendid sisaldavad piisavalt üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. Dokumendid hõlmavad kõiki ravimi ohutuse ja/või efektiivsuse hindamise aspekte seoses sihtliikidel kavandatava näidustusega, kasutades kavandatavat manustamisteed ja doseerimisskeemi. Need sisaldavad ülevaadet asjakohase kirjanduse kohta või viitavad sellele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid.
- IV.5.3.8. Edastada tuleb nii taotlust toetavad kui ka mittetoetavad dokumendid. Seoses hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse sätetega, on eelkõige vaja selgitada, et bibliograafiliste viidetega teiste tõendusallikatele ning mitte üksnes testide ja uuringutega saadud andmetele (turustamisjärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) võib tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotleja selgitab ja põhjendab tõendite allikate kasutamist rahuldavalt.
- IV.5.3.9. Avalikke hindamisaruandeid või teabevabadusest tulenevalt tehtud kokkuvõtteid ei saa pidada piisavaks teabeallikaks, välja arvatud hindamisaruandeid, mille amet avaldab pärast taotluse hindamist jääkide piirnormide kehtestamiseks ja mida võib kasutada asjakohasel viisil kirjandusena, eelkõige ohutustestides.
- IV.5.3.10. Eriti pööratakse tähelepanu puuduvale teabele ning põhjendatakse, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on teatava teabe puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.
- IV.5.3.11. Ohutuse ja efektiivsuse kriitilistes eksperdiaruannetes selgitatakse, miks turustamiseks mõeldud tootest erineva toote kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Antakse hinnang, kas bibliograafias uuritud toodet võib tema erinevustele vaatamata pidada rahuldavalt või teaduslikult seotuks tootega, mille suhtes on müügiloa taotlus esitatud.
- IV.5.3.12. Eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate ravimitega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.
- IV.6. Taotlused piiratud turgude jaoks**
- IV.6.1. Müügiloa võib anda piiratud turu jaoks, kui puuduvad põhjalikud ohutus- ja/või efektiivsusandmed, kui taotleja tõendab vastavalt artiklile 23, et ravim on ette nähtud piiratud turul kasutamiseks ja et uue toote kättesaadavusest tulenev kasu kaalub üles riskid, mis on seotud käesolevas lisas nõutud teatavate ohutus- või efektiivsusandmete väljajätmisega.
- IV.6.2. Selliste taotluste korral esitab taotleja 1. ja 2. osa vastavalt käesolevas lisas kirjeldatule.
- IV.6.3. Osa käesolevas lisas nõutud ohutus- või efektiivsusandmetest võib 3. ja 4. osa puhul välja jätta. Väljajätetavate ohutus- ja efektiivsusandmete ulatuse määramisel võetakse arvesse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.

**▼ M1**

- IV.7. Erandlikel asjaoludel esitatud taotlused**
- IV.7.1. Loomade või inimeste tervisega seotud erandlikel asjaoludel võib veterinaarravimile anda müügiloa artikli 25 alusel, kui järgitakse teatavaid konkreetseid kohustusi, tingimusi ja/või piiranguid.
- IV.7.2. Selliste taotluste puhul esitab taotleja 1. osa käesolevas lisas kirjeldatud viisil, põhjendades, miks asjaomase veterinaarravimi kohesest turul kättesaadavusest tulenev kasu kaalub üles riski, mis kaasneb asjaoluga, et ei ole esitatud teatavaid kvaliteeti, ohutust või efektiivsust käsitlevaid dokumente.
- IV.7.3. Teatavad käesolevas lisas nõutavad kvaliteedi-, ohutus- või efektiivsusandmed võib 2., 3. ja 4. osa puhul välja jätta, kui taotleja põhjendab, et neid andmeid ei saa taotluse esitamise ajal esitada. Kõigi selliste taotluste oluliste nõuete kindlaksmääramisel võetakse arvesse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.
- IV.7.4. Müügiloa saamise järgseid uuringuid võib nõuda müügiloa andmise tingimuste raames ning need tuleb kavandada, läbi viia, analüüsida ja esitada vastavalt käesolevas lisas sätestatud kvaliteedi-, ohutus- ja efektiivsustestide üldpõhimõtetele ning asjakohastele suunisdokumentidele, olenevalt uuringus käsitletavast teemast.

## V JAGU

**TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED**

Selles jaos sätestatakse teatavatele kindlaksmääratud ravimitele esitatavad erinõuded, mis on seotud nendes sisalduvate toimeainete iseloomuga.

- V.1. Uudsed veterinaarravimid**
- V.1.1. Üldnõuded**
- V.1.1.1. Olenevalt toimeainest ja toimeviisist võib uudne veterinaarravim kuuluda ühte järgmisest kolmest tootekategooriast:
- a) muud veterinaarravimid peale bioloogiliste veterinaarravimite;
  - b) muud bioloogilised veterinaarravimid peale immunoloogiliste veterinaarravimite;
  - c) immunoloogilised veterinaarravimid.
- V.1.1.2. Üldjuhul järgitakse artikli 4 punktis 43 määratletud uudsete veterinaarravimite müügiloa taotluste puhul käesoleva lisa II või III jaos kirjeldatud vormi- ja andmenõudeid, olenevalt uudse ravi liigitusest. Täielik toimik, mis sisaldab 1., 2., 3. ja 4. osa, esitatakse tavaliselt vastavalt II või III jaos kirjeldatud nõuetele ja ameti avaldatud asjakohastele suunistele. Põhjendatud juhtudel võib esineda kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest. Asjakohasel juhul ja võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võidakse teatavat liiki toodete puhul kohaldada lisanõudeid.

▼ **M1**

- V.1.1.3. Uudsete veterinaarravimite valmistamisprotsessid peavad olema kooskõlas hea tootmistava põhimõtetega ja neid on vajaduse korral kohandatud, et võtta arvesse kõnealuste ravimite eripära. Koostatakse suunised uudsete veterinaarravimite kohta, et võtta nõuetekohaselt arvesse nende valmistamisprotsessi eripära.
- V.1.1.4. Uudse ravimi eripärast tulenevalt võib selle kasutamine olla seotud konkreetsete riskidega. Need riskid tuvastatakse riskiprofiili metoodika abil, et teha kindlaks konkreetse tootega kaasnevad riskid ja neid suurendavad riskitegurid. Selles kontekstis on risk võimalik ebasoodne mõju, mis võib tuleneda uudse ravimi kasutamisest ja mis tekitab probleeme sihtrühmale ja/või kasutajale, tarbijale ja/või keskkonnale. Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: lähteaine päritolu (rakud jms), toimemehhanism looma organismis (proliferasioon, immuunreaktsiooni teke, püsivus organismis jms), rakutöötuse tase (näiteks valmistamisprotsess), toimeaine kombineerimine bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, *in vivo* kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõime ulatus, nukleotiidjärjestuste või geenide integreerumine genoomi, pikaajaline funktsiooni säilimine, onkogeensuse oht, soovimatu mõju ja manustamis- või kasutamiseviis.
- V.1.1.5. Tuvastatud riske ja riskitegureid käsitleva teabe hindamise põhjal luuakse konkreetse tootega seotud iga üksiku riski profiil, mille abil võib määrata kindlaks ja põhjendada, kuidas esitatud andmed annavad vajaliku kindluse kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta ning on piisavad müügiloa taotluse toetamiseks, eelkõige uudsete ravimite praegu teadmata aspektide puhul.
- V.1.1.6. Et kõrvaldada tootele loa andmise ajal esinevad andmelüngad või ebamäärasused, võib igal erijuhul kaaluda loa andmise järgsete meetmete võtmist või uuringute tegemist. Riskijuhtimiskavas esitatakse üksikasjalikult kavandatud järelemeetmed, mille eesmärk on avastada varajased või hilisemad märgid kõrvaltoimetest, ennetada selliste toimete kliinilisi tagajärgi, tagada õigeaegne ravi ning saada teavet uudsete veterinaarravimite pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse kohta.
- V.1.1.7. Uudsete ravimite ja eelkõige veterinaarmeditsiini arenevate valdkondade puhul soovitatakse enne müügiloa toimiku esitamist küsida ametilt õigel ajal nõu ravimi liigitamise, toimiku struktuuri kindlaksmääramise ning kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse toetamiseks vajalikke täiendavaid andmeid puudutava teabe kohta.
- V.1.2. **Kvaliteedinõuded**
- V.1.2.1. Üldjuhul esitatakse kirjeldus koostise, valmistamisviisi, tootmise järjepidevuse, lähteainete kontrolli, valmistamisprotsessi käigus tehtud kontrollide, valmistoote testimise, sealhulgas aktiivsustesti või toimeaine kvantifitseerimise ja stabiilsusandmete kohta.

**▼ M1**

V.1.2.2. Bioloogilist päritolu ja bioloogilise või immunoloogilise ravimina liigitatud uudsete veterinaarravimite valmistamise ja testimise andmenõuded peavad üldjuhul vastama bioloogiliste või immunoloogiliste ravimite andmenõuetele (kirjeldatud käesoleva lisa III jaos), sealhulgas asjakohase tõhususuuringu nõudele. Teatavatel juhtudel võidakse kohaldada lisanõudeid, näiteks rakkude ja geenivektorite konstrukti kohta.

V.1.2.3. Keemilise sünteesi teel valmistatud uudsete veterinaarravimite suhtes kohaldatakse üldiselt samu andmenõudeid, nagu muude kui bioloogiliste veterinaarravimite puhul (seda kirjeldatakse käesoleva lisa II jaos). Teatavatel juhtudel võidakse kohaldada lisanõudeid, näiteks asjakohase tõhususuuringu kohta.

**V.1.3. Ohutusnõuded**

V.1.3.1. Olenevalt toote laadist ja kavandatud kasutusest võidakse nõuda lisaandmeid sihtlooma, kasutaja, tarbija või keskkonna ohutuse hindamiseks, kui seda näitab konkreetsel juhul riskianalüüs.

V.1.3.2. Kui ravimit saanud loom ise võib saada geneetiliselt muundatud organismiks, võetakse arvesse direktiivi 2001/18/EÜ nõudeid. Kuigi direktiivi 2001/18/EÜ kohaldatakse geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate valmistoodete suhtes, on see praegu parim tehniline suunis vajalike andmete loetlemiseks. Peamine probleem seisneb eelkõige sugurakkudesse DNA integreerimise määras (seega on see edasikantav järglastele) või geneetiliselt muundatud rakkude võimalikus ülekandumises järglastele. Tuleb ka märkida, et see probleem ei ole täiesti sama lemmikloomade ja toiduloomade (inimesed tarbivad geneetiliselt muundatud organisme sisaldavaid tooteid) puhul.

V.1.3.3. Genoomi integreerimiseks või selle muutmiseks ettenähtud ainetega tehakse asjakohased testid, et hinnata soovimatute muudatuste ja/või insertioonilise mutageneesi ohtu.

**V.1.4. Efektiivsusnõuded**

V.1.4.1. Efektiivsusandmete nõuded erinevad eelkõige vastavalt kavandatud kasutusnäidustustele. Olenevalt uudse ravimi liigitusest ja kavandatud kasutusest sihtliikidel võib uudsete veterinaarravimite suhtes kohaldada II või III jaos sätestatud efektiivsusnõudeid.

V.1.4.2. Väidetavate näidustuste toetamiseks esitatakse sihtliikide kohta asjakohased andmed.

**V.1.5. Konkreetsed andmenõuded teatavat liiki uudsetele ravimitele****V.1.5.1. Põhimõtted**

V.1.5.1.1. Arvestades uudsete ravimite eripära, võib lisaks kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamise standardnõuetele kohaldada erinõudeid.

▼ **M1**

V.1.5.1.2. Järgnevates punktides tuuakse välja erinõuded, mida tuleb arvesse võtta teatavat liiki uudsete ravimite puhul. Tegemist on teatavat liiki uudsetele ravimitele kehtestatud erinõuete mitteammendava loeteluga, mida võib olla vaja kohandada konkreetsele tootele, lähtudes riskianalüüsist.

V.1.5.1.3. Kõikidel juhtudel ja eelkõige veterinaarmeditsiini arenevates valdkondades peavad taotlejad kooskõlas käesoleva lisa I jaoga arvesse võtma veterinaarmeditsiini teadmiste hetkeseisu ning ameti ja komisjoni avaldatud teaduslikke suuniseid.

V.1.5.2. **Geeniteraapia veterinaarravimid**

V.1.5.2.1. Geeniteraapia ravimid on bioloogilised veterinaarravimid, mille toimeaine sisaldab loomadel kasutatavat või neile manustatavat rekombinantset nukleiinhapet või koosneb sellest ja mille eesmärk on geneetilist järjestust reguleerida või parandada või see asendada, lisada või kustutada. Nende profülaktiline, diagnostiline või raviots-tarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukleotiidi-järjestusega või sellest järjestusest tuleneva geeniekspressiooniga.

V.1.5.2.2. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

- a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteai-  
nete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud rakkude geneetili-  
seks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud  
rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastu-  
setapi võimalikku ärajäämist;
- b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse  
teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüsi,  
nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teatavat tüüpi  
kudedele ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust  
rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;
- c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist  
viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimetute viiruslike vektorite  
varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomases punktis;
- d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu  
kõlblikkusaja kohta;
- e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi  
enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast  
iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri. Geneetiliselt  
muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravi-  
mitel seotud erinõuetele ka rakuteraapia ravimitele ja koetehno-  
loogilistele toodetele kehtestatud kvaliteedinõudeid;

▼ **M1**

f) käsitleda tuleb soovimatuid insertsioone (mis põhjustavad näiteks kasvaja/vähki, metaboolseid häireid), insertioonilist mutageeneesi ja genotoksilisust (geneetiliste elementide sisestamine ja DNA-d modifitseerivate valkude ekspressioon genotoksiliste kõrvalnähtude kandjatena) sihtliikides;

g) põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse iduliini edasikandumise uuringud.

**V.1.5.3. Regeneratiivse meditsiini, koetehnoloogia ja rakuteraapia veterinaarravimid**

V.1.5.3.1. Regeneratiivsed ravimid hõlmavad laia toote- ja ravivaldkonda, mille üldine eesmärk on taastada funktsioonid. Nende ravimite hulka kuuluvad rakupõhised ravimeetodid, sealhulgas koetehnoloogilised tooted.

V.1.5.3.2. Rakupõhised veterinaarravimid on bioloogilised veterinaarravimid, mis sisaldavad rakke või kudesid, mille olemust või funktsiooni on oluliselt töödeldud, mistõttu on muutunud kavandatava kliinilise kasutuse seisukohast tähtsad bioloogilised omadused, füsioloogilised funktsioonid või struktuuriomadused, või rakke või kudesid, mis ei ole ette nähtud kasutamiseks ravimi saaja ja doonori sama(de) põhi-funktsiooni(de) jaoks, või mis koosnevad sellistest rakkudest või kudedest. Nende omadused võimaldavad ravida, ennetada või diagnoosida haigust nende rakkude või kudede farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime kaudu või taastada, parandada või asendada kudesid ning neid kasutatakse loomadel sellistel eesmärkidel.

V.1.5.3.3. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) esitatakse kokkuvõtte lähteainena kasutatavate loomsete kudede ja rakkude hankimise ja testimise teabe kohta. Kui lähteainena kasutatakse kahjustunud rakke või kudesid, põhjendatakse nende kasutamist;

b) loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse valmistamisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, analüüside arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisel;

c) rakkude geneetilise muundamise suhtes kohaldatakse geeniteeraapia ravimitele kehtestatud tehnilisi nõudeid;

d) esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võõrpäritolu ained ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karüoloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta;

e) uuritakse toimeainega tõenäoliselt (otseselt või lagunemise või ainevahetuse tagajärjel) kokku puutuvate komponentide mõju ja koostoimet;

▼ **M1**

f) kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit.

**V.1.5.4. Spetsiaalselt fagoteraapias kasutamiseks välja töötatud veterinaarravim**

V.1.5.4.1. Bakteriofaagid on viirused, mis sõltuvad bakterist kui peremeesorganismist ja toimivad väga konkreetsetel teatavatel bakteritüvede vastu. Fagoteraapiat võib kasutada näiteks antibiootikumide alternatiivina. Üldiselt koosnevad bakteriofaagid genoomist, mis koosneb valgukapsiidiga kaetud ühe- või kaheaheelalisest DNAST või RNAST. Ravinäidustuste paljususe ja bakteriofaagide eripära tõttu tuleb haigust tekitava bakteriaalse tüve vastu sobiv bakteriofaagne tüvi valida üksikjuhtumi ja haiguspuhangu põhisel.

V.1.5.4.2. Tavaliselt varieerub valmistootes kasutatavate bakteriofaagide kvaliteet ja kogus. Seetõttu ja kuna faage tuleb pidevalt kohandada, ei ole bakteriofaagidel tavalist kvalitatiivset ja kvantitatiivset püsikoostist. Seepärast tuleb luua bakteriofaagide tüvede külvivaru ja seda säilitada (võrreldav mitmetüvelise lähenemisviisiga).

V.1.5.4.3. Nii bakteriofaagid kui ka peremeesbakterid/valmistamiseks kasutatavad tüvirakupangad tuleks eelistatavalt toota algkõlvvisüsteemi alusel. Kinnitatakse, et kasutatav bakteriofaag on lüütiline.

V.1.5.4.4. Kõikide algkõlvide puhul tuleb näidata resistentsusgeeni(de) puudumist ja virulentsustegureid kodeerivate geenide puudumist.

V.1.5.4.5. Näidustus on ühe või mitme konkreetse infektsiooni või nakkushaiguse profülaktiline, metafülaktiline ja/või terapeutiline ravi. Ravi efektiivsus on seotud faagide lüütilise aktiivsusega, mis annab neile bakteriofaagidele bakteritsiidse toime konkreetse bakteritüve vastu.

V.1.5.4.6. Geneetiliselt muundatud faagide puhul kirjeldatakse geneetilist muundamist.

**V.1.5.5. Nanotehnoloogial põhinev veterinaarravim**

V.1.5.5.1. Nanotehnoloogiat peetakse peamiselt keemiliselt sünteesitud ainete kandjate tootmise tehnoloogiaks, kuid seda võib kasutada ka bioloogiliste ainete kandjate tootmiseks. Nanoosakeste kasutamine võib aidata kontrollida vähelahustuvate ainete või mürgiste ühendite manustamist.

V.1.5.5.2. Mõiste „nanotehnoloogia“ tähendab nanomaterjalide disaini, iseloomustust ja tootmist nende kuju ja suuruse kontrollimise kaudu nanoskaalal (kuni umbes 100 nm).

V.1.5.5.3. Nanoosakestel on nanoskaalal kaks või enam mõõdet.

V.1.5.5.4. Veterinaarias on ravimit kohale toimetava süsteemi jaoks vajalikud nanoosakesed tähtsad kui nanotehnoloogial põhinevad tooted: nanoosakesi konjugeeritakse ainetega, et muuta farmakokineetilisi ja/või farmakodünaamilisi omadusi. mRNA-ravimid on pigem kapseldatud nanoosakeste manustamissüsteemi.

▼ M1

V.1.5.5.5. Lisaks II või III jaos sätestatud kvaliteediga seotud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

- a) määratakse kindlaks osakeste suurusjaotus;
- b) nende funktsiooni ja võimaliku manustamissuutlikkuse (kui neid kasutatakse ravimite manustamise süsteemis) testimiseks kasutatakse sobivat *in vitro* testi.

V.1.5.5.6. Ohutusega seoses võivad ravimite manustamiseks nanoosakeste kasutamise kaasnemad ohud olla suuremad klassikaliste manustamatriitside kemikaalide tekitatavatest tavaohtudest. Seetõttu tuleb ohutusega seoses arvesse võtta järgmisi aspekte:

- a) ravimite manustamiseks kasutatavad nanoosakesed võivad mõjutada ravimi mürgisust. Toimeaine mürgisus on ravimi puhul määrav, kuid arvesse võetakse ka ravimite manustamisel kasutatavate nanoosakeste mürgisust, sest see võib põhjustada konkreetseid ohte (aglomeraadid, tsütotoksilisus), tekitada adsorptsiooni tõttu lisandeid, tekitada lagunemise või lahustumise tõttu mürgiseid aineid või läbida füsioloogilise barjääri (vere-aju või looteplatsenta barjäär, raku- ja tuumamembraanid jms). Seega:
  - i) füsioloogiliste barjääride läbimise korral uuritakse nanoosakeste mõju ravimite manustamisele vastava(te)s organi(te)s;
  - ii) uuritakse aglomeraatide mõju erinevates sihtorganites, keskendudes eelkõige emboolia ohule väiksemates veresoontes;
  - iii) ravimite manustamiseks kasutatavate nanoosakeste ohutuse küsimus võib olla seotud kumulatiivse toime, lagunemisprofiili või püsivusega organismis, mis mõjutavad negatiivselt sihtorganite funktsioone;
  - iv) ohutusprobleeme võib ilmneda ka raku tasandil. Rakud ei pruugi alati olla võimelised eemaldama rakumembraani kaudu edasi kanduvaid nanoosakesi, mis põhjustab tsütotoksilisust, eelkõige oksüdatiivse stressi tekitamise kaudu. Tehtavad mürgisusanalüüsid peavad võimaldama hinnata seda tsütotoksilisust ja sellega seotud aspekte, nagu mürgivabade radikaalide teke ja biopüsivus.
- b) Ravimite manustamiseks kasutatavates nanoosakestes sisalduvate toimeainete mürgisusprofiil võib olla erinev, sest need võivad siseorganites erinevalt jaotuda (erinev lahustuvus bioloogilistes matriitsides) või ootamatult läbida organismi bioloogilisi barjääre, näiteks ajubarjääri.
- c) Kui toimeaineid manustatakse nanoosakeste abil, võivad süveneda toimeainetega seotud kõrvalnähud.

▼ **M1**

d) Nanomeditsiinis on juba tuvastatud sellised immuunpuudulikkusega seotud ohutusprobleemid nagu immunotoksilisus (immuunrakkude otsene kahjustamine), immunostimulatsioon, immunosuppressioon ja immunomodulatsioon (näiteks komplemendisüsteemi aktiveerimine, inflammatsioon, kaasasündinud ja adaptiivse immuunkaitse aktiveerimine).

e) Käsitletakse nanoosakeste võimet tekitada põletikulisi või allergilisi reaktsioone. Võime siseneda vereringesse ja tekitada põletiku reaktsioone võib põhjustada dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni või fibrinolüüsi ja edasisi tagajärgi, nagu tromboos. Seetõttu kontrollitakse nanoosakeste hemosobivust.

#### V.1.5.6. RNA-antisensravis ja RNA-interferentsravis kasutatavad ravimid

V.1.5.6.1. Antisens- ja interferentsravi tooted võib valmistada sünteesi või rekombinantse tehnoloogia abil.

V.1.5.6.2. Antisens-RNA on ühe ahelaga RNA, mis täiendab valku kodeerivat informatsiooni-RNAd, millega hübridiseerudes see blokeerib selle muundumise valguks.

V.1.5.6.3. RNA interferents on bioloogiline protsess, mispuhul RNA molekulid pärsivad geeniekspressiooni või -transformatsiooni, neutraliseerides mRNA molekule.

V.1.5.6.4. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) RNA segmentide miinimumkogus mahu kohta tuleb kindlaks määrata valmistoote kontrolltestides ja tuleb kinnitada, et RNA segmentidel on õige järjestus;

b) teatavate käesoleva lisa II jao alla kuuluvate antisens-ravimite puhul võib nende turulelaskmise testimiseks olla vajalik tõhususe bioanalüüs;

c) stabiilsusuuringud hõlmavad testi, millega jälgitakse RNA segmentide lagunemiskiirust ajas;

d) RNA-antisensravis kasutatavate toodete puhul tuleb käsitleda soovitud ja soovimatust seondumisest tulenevat võimalikku kahjulikku mõju ning muud võimalikku kahjulikku mõju, mille põhjustab näiteks akumulatsioon, põletikku soodustavad reaktsioonid ja aptameerne seondumine;

e) RNAi-ravis kasutatavate toodete puhul käsitletakse soovimatu interferentsi võimalikku kahjulikku mõju (positiivse RNAi-ahela tõttu), samuti vere-aju barjääri läbimise ja kesknärvisüsteemi häirete põhjustamise võimalust;

f) RNA-antisensravis ja RNA-interferentsravis geeniteraapiaks ettenähtud toodete puhul käsitletakse geeniteraapia veterinaarravimi nõudeid.

▼ **M1****V.2. Vaktsiiniantigeeni põhitoimik**

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina IIIb jao 2. osa sätetest, võetakse kasutusele vaktsiiniantigeeni põhitoimiku mõiste.

## V.2.1. Põhimõtted

V.2.1.1. Käesoleva lisa kohaldamisel tähendab vaktsiiniantigeeni põhitoimik vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolevat omaette osa, mis sisaldab kogu asjakohast kvaliteedialast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub veterinaarravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine sama taotleja või müügiloa hoidja esitatud ühe või enama monovalentse ja/või kombineeritud vaktsiini puhul.

V.2.1.2. Vaktsiiniantigeeni põhitoimikute kasutamine on vabatahtlik. Kombineeritud vaktsiinide puhul täpsustatakse vaktsiiniantigeeni põhitoimiku(te)sse lisatav(ad) vaktsiiniantigeen(id) ja neist igaühe puhul nõutakse eraldi vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

V.2.1.3. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamisel ja heakskiitmisel järgitakse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.

## V.2.2. Sisu

Vaktsiiniantigeeni põhitoimikus peab olema alajagudes V.2.2.1–V.2.3.3 esitatud teave, mis on võetud käesoleva lisa IIIb jaos sätestatud 1. osa (toimiku kokkuvõte) ja 2. osa (kvaliteedidokumendid) asjakohastest punktidest:

## V.2.2.1. Toimiku kokkuvõte (1. osa)

Esitatakse toimeaine eri valmistamis- ja kontrollietappides osaleva(te) tootja(te) ja valmistamiskoha (-kohtade) nimi ja aadress ning vastavate valmistamislubade koopiad.

## V.2.2.2. Komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed (2.A osa)

Toimeaine (näiteks viirus või bakteritüvi, antigeen) täielik ja täpne nimetus esitatakse samamoodi, nagu on märgitud valmistootes. Esitatakse teave toimeaine seisukohast olulise tootearenduse kohta.

## V.2.2.3. Valmistamisviisi kirjeldus (2.B osa)

Esitatakse toimeaine valmistamisviisi kirjeldus, sealhulgas tootmise põhietaappide valideerimine ja vajaduse korral kavandatava vahepealse säilitamise põhjendus. Inaktiveeritud vaktsiinide puhul esitatakse toimeaine inaktiveerimisega seotud andmed, sealhulgas inaktiveerimisprotsessi valideerimise kohta.

## V.2.2.4. Lähteainete tootmine ja kontroll (2.C osa)

V.2.2.4.1. Kohaldatakse alajaos IIIb.2C kirjeldatud ja toimeaine suhtes asjakohaseid standardnõudeid.

V.2.2.4.2. Esitatakse teave toimeaine (näiteks viirus/bakteritüvi), substraadi/-substraatide (rakud, kasvukeskkond) ja kõigi toimeaine tootmisel kasutatud toorainete (farmakopöa või mitte, bioloogiline või mitte) kohta.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja partiis kasutatud kõigi komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta.

V.2.2.4.4. Vajaduse korral esitatakse transmissiivse spongioosse entsefalopaatia ja võõrpäritolu ainete riskihinnang. Tuleb märkida, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia ja võõrpäritolu ainete riskihindamises võetakse arvesse valmistoodete sihtliike, viidates vaktsiiniantigeeni põhitoimikule. Vaktsiiniantigeeni põhitoimikus võib olenevalt esitatud teabest esitada hoiatused või kasutuspiirangud, mida võib leevendada valmistoote tasandil riskianalüüsi käigus.

V.2.2.4.5. Kui toimeaine saadakse rekombinantse tehnoloogia abil, tuleb esitada kõik vastavad asjakohased andmed geneetilisel muundatud viiruse/-bakterite kohta.

V.2.2.5. Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal (2.D osa)

Toimeaine valmistamise ajal tehtavate kontrolltestide suhtes kohaldatakse alajaos IIIb.2D kirjeldatud standardnõudeid, sealhulgas peamiste kontrolltestide valideerimine ja vajaduse korral kavandatav vahesäilitamine (enne segamist).

V.2.2.6. Partiide ühetaolisus (2.F osa)

Antigeeni valmistamise järjepidevuse tõendamisel kohaldatakse alajaos IIIb.2F kirjeldatud standardnõudeid.

V.2.2.7. Stabiilsus (2.G osa)

Antigeeni ja vajaduse korral vahesäilitamise stabiilsuse suhtes kohaldatakse alajaos IIIb.2G kirjeldatud standardnõudeid.

V.2.3. Hindamine ja sertifitseerimine

V.2.3.1. Uut vaktsiiniantigeeni (vaktsiiniantigeene) sisaldavate vaktsiinide puhul, mille kohta ei ole veel loodud vaktsiiniantigeeni põhitoimikut, esitab taotleja ametile täieliku müügiloa taotluse toimiku, mis sisaldab kõiki vaktsiiniantigeeni põhitoimikuid, mis vastavad igale üksikule vaktsiiniantigeenile, mille jaoks vaktsiiniantigeeni põhitoimikut kavatakse kasutada. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kõikjal liidus.

V.2.3.2. Alajagu V.2.3.1 kohaldatakse ka iga vaktsiini suhtes, mis koosneb vaktsiiniantigeenide uudsest kombinatsioonist, olenemata sellest, kas üks või mitu neist vaktsiiniantigeenidest kuulub liidus juba lubatud vaktsiinide hulka või mitte.

V.2.3.3. Liidus lubatud vaktsiini vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sisu muutmise korral viib amet läbi teadusliku ja tehnilise hindamise. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. Väljastatud sertifikaat kehtib kõikjal liidus.

**▼ M1****V.3. Mitmetüveliste viiruste toimik**

- V.3.1. Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina IIIb jao 2. osa sätetest võetakse kasutusele mitmetüveliste viiruste toimiku mõiste.
- V.3.2. Mitmetüveliste viiruste toimik tähendab omaette toimikut, mis sisaldab erinevate tüvede/tüvekombinatsioonide ainulaadse ja põhjaliku teadusliku hinnangu asjaomaseid andmeid, mis lubavad kasutada inaktiveeritud vaktsiine antigeenselt muutlike viiruste või bakterite vastu, mille puhul tuleb vaktsiini koostist kiiresti või sagedasti muuta, et tagada epidemioloogilises olukorras efektiivsus. Vastavalt epidemioloogilisele olukorrale, kus vaktsiini kavatakse kasutada, võib valmistoote koostamiseks valida toimikus sisalduvate tüvede hulgast mitu tüve.
- V.3.3. Iga mitmetüvelise viiruse toimik on kohaldatav ainult ühe konkreetse haiguse ühe viiruseliigi, bakteriperekonna või vektori suhtes; mitmetüveliste viiruste toimikus ei tohi käsitleda erinevatesse sugukondadesse, perekondadesse või liikidesse kuuluvate viiruste segusid või eri sugukondadesse või perekondadesse kuuluvaid baktereid.
- V.3.4. Kui mitmetüvelise toimiku müügiloo uute taotluste puhul ei ole veel loodud konkreetse viiruse/bakteri/haiguse vastu kasutamiseks lubatud mitmetüvelist vaktsiini, kinnitab amet enne taotluse esitamist mitmetüvelise toimiku kasutamise sobivust.
- V.3.5. Mitmetüveliste viiruste toimikute esitamine on kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

**V.4. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia****V.4.1. Põhimõtted**

- V.4.1.1. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia on kogum tehnoloogiaid, mille puhul kasutatakse tavaliselt põhikandjat või vektorit, mida modifitseeritakse iga platvormilt saadud vaktsiini jaoks erineva antigeeni või antigeenide kogumiga. See hõlmab muu hulgas valgupõhiseid platvorme (viiruseetaolised osakesed), DNA-vaktsiini platvorme, mRNA-põhiseid platvorme, replikoone (isereplikatsiooniga RNA) ning viirus- ja bakterivektorvaktsiine.
- V.4.1.2. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia põhjal valmistatud immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloo taotlustele kohaldatakse leebemaid andmenõudeid. Konkreetse sihtliigi jaoks ettenähtud platvormitehnoloogial põhineva esimese toote kohta esitab valmistaja täieliku toimiku esitamise ajal võib taotleja paralleelselt esitada platvormi tehnoloogia põhitoimiku, mis sisaldab kõiki platvormiga seotud andmeid, mille puhul on olemas piisav teaduslik kindlus, mis jääb muutumatuks, olenemata platvormile lisatud huvipakkuva(te)st antigeeni(de)st/geeni(de)st. Platvormitehnoloogia põhitoimikusse lisatavate andmete laad sõltub platvormi tüübist.
- V.4.1.3. Kui platvormitehnoloogia põhitoimik on sertifitseeritud, võib sertifikaati kasutada selleks, et täita asjakohaseid andmenõudeid samal platvormil põhinevate ja samadele sihtliikidele mõeldud uutes müügilubade taotlustes.

▼ **M1**

- V.4.2. Hindamine ja sertifitseerimine
- V.4.2.1. Platvormitehnoloogia põhitöökute esitamisel järgitakse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Amet hindab platvormitehnoloogia põhitöökut teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse platvormitehnoloogia põhitöökiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kõikjal liidus.
- V.4.2.2. Liidus lubatud vaktsiini platvormitehnoloogia põhitöökiku sisu muutmise korral viib amet läbi teadusliku ja tehnilise hindamise.
- V.4.2.3. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet platvormitehnoloogia põhitöökiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaadi.

V.5. **Müügiloa saanud homöopaatilised veterinaaravimid**V.5.1. **Kvaliteet (2. osa)**

Ala II.2 sätteid. 2. osa kohaldatakse artikli 85 lõikes 2 osutatud homöopaatiliste veterinaaravimite loadokumentide suhtes järgmiste muudatustega.

V.5.2. **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.

V.5.3. **Lähteainete kontrollimine**

Lähteaineid (s.o kõiki valmis lubatud homöopaatilise veterinaaravimi 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 ei ole võimalik suure lahjendustaseme tõttu, kontrollitakse toksilist komponenti tavaliselt varasemas etapis. Kirjeldatakse täielikult iga valmistamisprotsessi etappi alates lähteainetest 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.

**▼ M1****V.5.4. Valmistootte kontrolltestid**

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

Identifitseeritakse ja analüüsitakse kõiki toksikoloogilisest aspektist olulisi komponente. Kui põhjendatakse, 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.

**V.5.5. Stabiilsustestid**

Tuleb tõendada valmistootte 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.

**V.5.6. Ohutusdokumendid (3. osa)**

3. osa kohaldatakse käesoleva määruse artikli 4 punktis 10 viidatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes koos järgneva täpsustusega, ilma et see piiraks komisjoni määruse (EL) nr 37/2010<sup>(7)</sup> (mis käsitleb farmakoloogilisi toimeaineid ja nende liigitust loomsetes toiduainetes sisalduvate jääkide piimormide järgi) sätete kohaldamist.

Mis tahes teabe puudumist põhjendatakse, näiteks selgitatakse, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

<sup>(7)</sup> Komisjoni 22. detsembri 2009. aasta määrus (EL) nr 37/2010, mis käsitleb farmakoloogilisi toimeaineid ja nende liigitust loomsetes toiduainetes sisalduvate jääkide piimormide järgi (ELT L 15, 20.1.2010, lk 1).

*III LISA***ARTIKLI 136 LÕIKES 1 OSUTATUD KOHUSTUSTE LOETELU**

- 1) Taotleja kohustus esitada täpne teave ja dokumendid, nagu on osutatud artikli 6 lõikes 4.
- 2) Kohustus esitada kooskõlas artikliga 62 esitatud taotluses nimetatud artikli lõike 2 punktis b osutatud andmed.
- 3) Kohustus pidada kinni artiklites 23 ja 25 osutatud tingimustest.
- 4) Kohustus pidada kinni veterinaarravimi müügiloa tingimustest, nagu on osutatud artikli 36 lõikes 1.
- 5) Kohustus teha müügiloa tingimustesse kõik vajalikud muudatused, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut ning võimaldada veterinaarravimi tootmist ja kontrolli üldtunnustatud teaduslike meetodite alusel, nagu on sätestatud artikli 58 lõikes 3.
- 6) Kohustus ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtet, pakendi infolehte ja märgistust vastavalt nüüdisaegsetele teaduslikele teadmistele, nagu on sätestatud artikli 58 lõikes 4.
- 7) Kohustus registreerida ravimite andmebaasis kuupäevad, mil müügiloaga veterinaarravimid on turule lastud ning teave iga veterinaarravimi kättesaadavuse kohta kõigis asjaomastes liikmesriikides ning asjakohasel juhul asjaomase müügiloa peatamise või kehtetuks tunnistamise kuupäevad ning andmed, mis on seotud ravimi müüginahuga, nagu on sätestatud artikli 58 lõigetes 6 ja 11.
- 8) Kohustus esitada pädeva asutuse või ameti nõudel määratud tähtaja jooksul andmed, mis tõendaksid, et kasu ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, nagu on sätestatud artikli 58 lõikes 9.
- 9) Kohustus esitada uut teavet, mis võib tingida müügiloa tingimuste muudatust, teatada pädeva asutuse kehtestatud keelust või piirangust riigis, kus veterinaarravimit turustatakse, või esitada teavet, mis võib mõjutada ravimi riskide ja kasu hindamist, nagu on sätestatud artikli 58 lõikes 10.
- 10) Kohustus lasta veterinaarravim turule kooskõlas müügiloas sisalduva ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe sisuga.
- 11) Kohustus registreerida oma veterinaarravimite arvatavaid kõrvalnähte ja nendest teatada vastavalt artikli 76 lõikele 2.
- 12) Kohustus koguda konkreetseid ravimiohutuse järelevalve andmeid lisaks andmetele, mis on loetletud artikli 73 lõikes 2, ning viia läbi turustamisjärgseid järelevalveuuringuid kooskõlas artikli 76 lõikega 3.
- 13) Kohustus tagada, et üldsusele edastatav ravimiohutuse järelevalvega seotud teave esitataks objektiivselt ja see ei oleks eksitav, ning teatada sellest ametile, nagu on sätestatud artikli 77 lõikes 11.
- 14) Kohustus käitada ravimiohutuse järelevalvesüsteemi, et täita ravimiohutuse järelevalvega seotud ülesandeid, sealhulgas pidada ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut kooskõlas artikliga 77.

**▼B**

- 15) Kohustus esitada ameti taotluse korral koopia oma ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikust, nagu on sätestatud artikli 79 lõikes 6.
- 16) Kohustus kohaldada ohusignaalide haldamise protsessi ja registreerida selle protsessi tulemused kooskõlas artikli 81 lõigetega 1 ja 2.
- 17) Kohustus esitada ametile kogu olemasolev teave, mis on seotud liidu huvidel põhineva esildisega, nagu on osutatud artikli 82 lõikes 3.



## IV LISA

## VASTAVUSTABEL

Direktiiv 2001/82/EÜ	Käesolev määrus
Artikkel 1	Artikkel 4
Artikli 2 lõige 1	Artikli 2 lõige 1
Artikli 2 lõige 2	Artikkel 3
Artikli 2 lõige 3	Artikli 2 lõiked 2, 3 ja 4
Artikkel 3	Artikli 2 lõige 4
Artikli 4 lõige 2	Artikli 5 lõige 6
Artikkel 5	Artikkel 5
Artikli 5 lõike 1 teine lause	Artikli 38 lõige 3
Artikli 5 lõige 2	Artikli 58 lõige 1
Artikli 6 lõiked 1 ja 2	Artikli 8 lõige 3
Artikli 6 lõige 3	Artikli 8 lõige 4
Artikkel 7	Artikkel 116
Artikkel 8	Artikkel 116
Artikli 8 kolmas lause	
Artikkel 9	Artikkel 9
Artikkel 10	Artikkel 112
Artikkel 11	Artiklid 113, 114 ja 115
Artikkel 12	Artikkel 8
Artikli 13 lõige 1	Artikkel 18
Artikli 13 lõige 2	Artikli 4 lõiked 8 ja 9
Artikli 13 lõiked 3 ja 4	Artikkel 19
Artikli 13 lõige 5	Artiklid 38, 39 ja 40
Artikli 13 lõige 6	Artikkel 41
Artikkel 13a	Artikkel 22
Artikkel 13b	Artikkel 20
Artikkel 13c	Artikkel 21
Artikkel 14	Artikkel 35
Artikkel 16	Artikkel 85
Artikkel 17	Artikkel 86
Artikkel 18	Artikkel 87
Artikkel 19	Artikkel 85
Artikkel 20	Artikkel 85
Artikli 21 lõige 1	Artikkel 47
Artikli 21 lõige 2	Artikkel 46
Artikkel 22	Artikkel 48

## ▼B

Direktiiv 2001/82/EÜ	Käesolev määrus
Artikkel 23	Artiklid 28 ja 29
Artikkel 24	Artikkel 30
Artikkel 25	Artikkel 33
Artikli 26 lõige 3	Artiklid 25 ja 26
Artikkel 27	Artikkel 58
Artikkel 27a	Artikli 58 lõige 6
Artikkel 27b	Artikkel 60
Artikkel 28	Artikli 5 lõige 2
Artikkel 30	Artikkel 37
Artikkel 31	Artiklid 142 ja 143
Artikkel 32	Artiklid 49 ja 52
Artikkel 33	Artikkel 54
Artikkel 35	Artikkel 82
Artikkel 36	Artikkel 83
Artikkel 37	Artikkel 84
Artikkel 38	Artikkel 84
Artikkel 39	Artikkel 60
Artikkel 40	Artikkel 129
Artikkel 44	Artikkel 88
Artikkel 45	Artikkel 89
Artikkel 46	Artikkel 90
Artikkel 47	Artikkel 90
Artikkel 48	Artikkel 92
Artikkel 49	Artikkel 90
Artikkel 50	Artiklid 93 ja 96
Artikkel 50a	Artikkel 95
Artikkel 51	Artikkel 89
Artikkel 52	Artikkel 97
Artikkel 53	Artikkel 97
Artikkel 55	Artikkel 97
Artikkel 56	Artikkel 97
Artikkel 58	Artiklid 10 ja 11
Artikkel 59	Artikkel 12
Artikkel 60	Artikli 11 lõige 4
Artikkel 61	Artikkel 14
Artikkel 64	Artikkel 16
Artikkel 65	Artiklid 99 ja 100
Artikkel 66	Artikkel 103

▼B

Direktiiv 2001/82/EÜ	Käesolev määrus
Artikkel 67	Artikkel 34
Artikkel 68	Artikkel 103
Artikkel 69	Artikkel 108
Artikkel 70	Artikkel 111
Artikkel 71	Artikkel 110
Artikkel 72	Artikkel 73
Artikkel 73	Artiklid 73 ja 74
Artikkel 74	Artikkel 78
Artikkel 75	Artikkel 77
Artikkel 76	Artikkel 79
Artikli 78 lõige 2	Artikkel 130
Artikkel 80	Artikkel 123
Artikkel 81	Artikkel 127
Artikkel 82	Artikkel 128
Artikkel 83	Artiklid 129 ja 130
Artikkel 84	Artikkel 134
Artikli 85 lõiked 1 ja 2	Artikkel 133
Artikli 85 lõige 3	Artiklid 119 ja 120
Artikkel 87	Artikli 79 lõige 2
Artikkel 88	Artikkel 146
Artikkel 89	Artikkel 145
Artikkel 90	Artikkel 137
Artikkel 93	Artikkel 98
Artikkel 95	Artikli 9 lõige 2
Artikkel 95a	Artikkel 117