

32001L0082

28.11.2001

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

L 311/1

**EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/82/EÜ,
6. november 2001,
veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta**

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut, eriti selle artiklit 95,

võttes arvesse komisjoni ettepanekut,

võttes arvesse majandus- ja sotsiaalkomitee arvamust, ⁽¹⁾

toimides asutamislepingu artiklis 251 sätestatud korras ⁽²⁾

ning arvestades järgmist:

(1) Sageli ja olulisel määral on muudetud nõukogu 28. septembri 1981. aasta direktiivi 81/851/EMÜ veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽³⁾ nõukogu 28. septembri 1981. aasta direktiivi 81/852/EMÜ ravimite kontrolliga seotud analüütilisi, farmakoloogilis-toksikoloogilisi ja kliinilisi standardeid ning protokolle käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽⁴⁾ nõukogu 13. detsembri 1990. aasta direktiivi 90/677/EMÜ, millega laiendatakse direktiivi 81/851/EMÜ (veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta) reguleerimisala ja nähakse ette immunoloogilisi veterinaarravimeid käsitlevad lisasätted ⁽⁵⁾ ning nõukogu 22. septembri 1992. aasta direktiivi 92/74/EMÜ, millega laiendatakse direktiivi 81/851/EMÜ (veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta) reguleerimisala ja nähakse ette homöopaatilisi veterinaarravimeid käsitlevad lisasätted ⁽⁶⁾; selguse ja otstarbekuse huvides tuleks nimetatud direktiivid kodifitseerida ja ühtsesse teksti koondada.

⁽¹⁾ EÜT C 75, 15.3.2000, lk 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ EÜT L 373, 31.12.1990, lk 26.

⁽⁶⁾ EÜT L 297, 13.10.1992, lk 12.

(2) Veterinaarravimite tootmist ja jaotamist reguleerivate eeskirjade põhieesmärk peab olema rahvatervise kaitse.

(3) See eesmärk tuleb saavutada vahendite abil, mis ei takista ravimitööstuse ja -kaubanduse arengut ühenduses.

(4) Niivõrd kui liikmesriikide õigusaktides on teatavad veterinaarravimeid reguleerivad sätted juba olemas, erinevad need üksteisest oluliste põhimõtete poolest. See takistab ravimikaubandust ühenduses ning mõjutab otseselt siseturu toimimist.

(5) Sellised takistused tuleb järelikult kõrvaldada; seetõttu on vaja asjaomased sätted ühtlustada.

(6) Rahvatervist ja veterinaarravimite vaba liikumist silmas pidades peab pädevate asutuste käsutuses olema kogu vajalik teave kasutusloaga veterinaarravimite kohta, mis on esitatud ravimpreparaatide omaduste kinnitatud kokkuvõtetena.

(7) Välja arvatud ravimite puhul, mida reguleeritakse ühenduse tsentraliseeritud loaandmise korra kohaselt, mis on kehtestatud nõukogu 22. juuli 1993. aasta määrusega (EMÜ) nr 2309/93, milles sätestatakse ühenduse kord inimestervise ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet, ⁽⁷⁾ peavad teised liikmesriigid ühes liikmesriigis välja antud müügiluba tunnustama, kui ei ole alust arvata, et loa andmine asjaomastele veterinaarravimitele võiks seada ohtu inimeste ja loomade tervise või ohustada keskkonda; kui liikmesriigid ei jõua

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

kokkuleppele ravimi kvaliteedi, ohutuse või meditsiinilise efektiivsuse osas, siis tuleks küsimust teaduslikult hinnata ühenduse tasandil ning teha nimetatud lahkarmumuse kohta üks asjaomastele liikmesriikidele siduv otsus. Otsus tuleks vastu võtta kiirmenetluse korras, mis tagab tiheda koostöö komisjoni ja liikmesriikide vahel.

- (8) Selleks tuleks eespool nimetatud määrusega (EMÜ) nr 2309/93 asutatud Euroopa Ravimihindamisemeti juurde luua veterinaarravimite komitee.
- (9) Käesolev direktiiv on ainult üks aste veterinaarravimite liikumisvabaduse eesmärgi saavutamisel. Selleks on eelkõige veterinaarravimite komitee raames vaja saadud kogemuste põhjal võtta uusi meetmeid liikumisvabaduse ülejäänud tõkete kõrvaldamiseks.
- (10) Ravimsööt ei kuulu käesoleva direktiivi reguleerimisalasse. Kuid nii rahvatervise seisukohast kui ka majanduslikel põhjustel on vaja ära keelata loata veterinaarravimite kasutamine ravimsööda valmistamisel.
- (11) Ohtlikkust ja meditsiinilist efektiivsust saab kontrollida ainult teineteise suhtes ning selle tähendus on suhteline, sõltudes teaduslikult põhjendatud teadmiste arengust ning ravimi kavandatavast kasutamisest. Üksikasjad ja dokumendid, mis peavad müügiloa taotlusega kaasas olema, peavad veenvalt tõendama, et efektiivsusest tulenevad eelised kaaluvad üles võimalikud riskid. Veenva tõenduse puudumise korral tuleb taotlus tagasi lükata.
- (12) Müügiloa andmisest tuleks keelduda, kui ravimil puudub ravitoime või kui ravitoime tõendamiseks ei ole piisavalt materjali. Ravitoime all tuleb mõista ravimitootjate poolt eeldatud toimet.
- (13) Müügiloa andmisest tuleks keelduda ka juhul, kui ravimijääkidest tulenevate terviseriskide kõrvaldamiseks ettenähtud keeluaeg ei ole piisavalt pikk.
- (14) Enne immunoloogilise veterinaarravimi müügiloa väljaandmist peab ravimitootja tõendama, et on võimeline tagama kõikide partiide ühetaolisuse.
- (15) Pädevatel asutustel peaks olema õigus immunoloogilise veterinaarravimi kasutamine ära keelata, kui ravimit saanud looma immunoloogilised vastureaktsioonid on

vastuolus loomahaiguste diagnoosimise, likvideerimise või tõrje siseriikliku või ühenduse programmiga.

- (16) Esimesel võimalusel on soovitatav homöopaatiliste ravimite kasutajad varustada väga selgesti arusaadava märgisega ravimi homöopaatilise laadi kohta ning piisavate garantiidega ravimite kvaliteedi ja ohutuse kohta.
- (17) Homöopaatiliste veterinaarravimite tootmise, kontrolli ja inspekteerimise eeskirjad tuleb ühtlustada, et võimaldada ohutute ja kvaliteetsete ravimite ringlus ühenduse kõigis osades.
- (18) Võttes arvesse homöopaatiliste veterinaarravimite iseärasusi, nagu on nende väga madal aktiivaine sisaldus ning raskused seoses kliiniliste uuringute tavapäraste statistiliste meetodite rakendamisega nende puhul, on soovitatav ette näha registreerimise lihtsustatud erikord nende traditsiooniliste homöopaatiliste ravimite puhul, mis viiakse turule meditsiinilise kasutusjuhendita ravimvormis ja doosis, mis on loomale ohutu.
- (19) Homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes, mida turustatakse koos meditsiinilise kasutusjuhendiga või vormis, mis võib sisaldada ohtu, mida peab soovitud ravitoime saamiseks tasakaalustama, tuleb rakendada veterinaarravimite müügiloa tavapäraseid eeskirju. Liikmesriikidel peaks olema võimalus rakendada erieeskirju lemmikloomadele ja eksootilistele liikidele mõeldud ravimite ohutuse ja meditsiinilise efektiivsuse tagamiseks tehtud testide ja uuringute tulemuste hindamisel, kui nad teatavad kõnealustest eeskirjadest komisjonile.
- (20) Et paremini kaitsta inimeste ja loomade tervist ning vältida kattuvat tegevust müügiloataotluste läbivaatamisel, peaksid liikmesriigid süstemaatiliselt koostama hindamisaruandeid iga veterinaarravimi kohta, millele nad müügiloa annavad, ning taotluse korral neid hindamisaruandeid omavahel vahetama. Peale selle peaks liikmesriigil olema võimalus peatada sellise veterinaarravimi müügiloa taotlus, mille turuleviimist teises liikmesriigis parajasti uuritakse, et tunnustada teises liikmesriigis tehtud otsust.
- (21) Hõlbustamiseks veterinaarravimite liikumist ning vältimaks ühes liikmesriigis tehtud kontrollimiste kordamist teises

- liikmesriigis, tuleks veterinaarravimite tootmise ja kolmandatest riikidest importimise ning vastavate lubade andmise suhtes kohaldada miinimumnõuded.
- (22) Ühenduses toodetud veterinaarravimite kvaliteedi peaks tagama heade tootmistavade põhimõtetest kinnipidamise nõue, olenemata ravimite lõppsihtkohast.
- (23) Samuti tuleks võtta meetmed tagamaks, et veterinaarravimite turustajatel oleks liikmesriikidelt saadud luba ning nõuetekohane dokumentatsioon.
- (24) Veterinaarravimite katsetamise standardid ja uuringuplaanid on kõnealuste ravimite kontrollimise ning seetõttu ka rahvatervise kaitse tõhusaks vahendiks ning võivad hõlbustada kõnealuste ravimite liikumist, sätestades katsetamise ja toimikute koostamise ühtsed eeskirjad, mis võimaldavad pädevatel asutustel teha otsused ühtsete testide ning kriteeriumide põhjal ning aitavad ära hoida hindamisel tekkivaid erinevusi.
- (25) On soovitatav täpsemalt kindlaks määrata juhud, mil müügiloa saamiseks uuendusliku ravimiga sisuliselt samalaadsele veterinaarravimile ei nõuta farmakoloogiliste või toksikoloogiliste testide või kliiniliste uuringute tulemusi, kui tagatakse, et uuenduslikud vormid ei satu halvemasse olukorda. Kuid avaliku korra huvides ei tohi loomkatseid ilma mõjuva põhjuseta korrata.
- (26) Pärast siseturu rajamist võib kolmandatest riikidest imporditud veterinaarravimite kvaliteedi tagamise konkreetsetest kontrollimistest loobuda ainult juhul, kui ühendus on võtnud vajalikud meetmed tagamaks, et vajalikud kontrollimised tehakse ekspordiriigis.
- (27) Kasutusel olevate veterinaarravimite püsiva ohutuse tagamiseks on vaja ühenduse ravimiohutuse järelevalvesteeme teaduse ja tehnika arengut arvesse võttes pidevalt kohandada.
- (28) Rahva tervise kaitseks tuleks koguda ja hinnata asjakohaseid andmeid veterinaarravimi kasutamisest tingitud kõrvaltoimete kohta inimeste tervisele.
- (29) Ravimiohutuse järelevalvesteemides tuleks arvesse võtta olemasolevaid andmeid toime puudumise kohta.
- (30) Peale selle võivad teabe kogumine kasutusjuhendis ettenähtust erineva kasutamise tõttu tekkinud kõrvaltoimete kohta ning keeluaaja ja võimalike keskkonnaprobleemide alased uuringud aidata parandada regulaarset järelevalvet veterinaarravimite nõuetekohase kasutamise üle.
- (31) On vaja arvesse võtta muudatusi, mis tulenevad mõistete, terminoloogia ning tehnoloogiaarenduse rahvusvahelisest ühtlustamisest ravimiohutuse järelevalve valdkonnas.
- (32) Ühenduses turustatud veterinaarravimite kõrvaltoimeid käsitlevas teabevahetuses kasutatakse üha rohkem elektroonilisi sidevahendeid, mis võimaldab luua ühe kõrvaltoimete registreerimise keskuse ning tagada samal ajal kõnealuse teabe jagamise pädevate asutuste vahel kõigis liikmesriikides.
- (33) Ühenduse huvides on tagada tsentraalses korras ja muude menetluste kohaselt müügiloa saanud veterinaarravimite ohutuse järelevalvesteemide vastavus.
- (34) Müügiloa omanikud peaksid aktiivselt vastutama nende poolt turuleviidavate veterinaarravimite ohutuse järelevalve eest.
- (35) Käesoleva direktiivi rakendusmeetmed tuleks vastu võtta vastavalt nõukogu 28. juuni 1999. aasta otsusele 1999/468/EÜ, millega kehtestatakse komisjoni rakendusvolituste kasutamise menetlused. ⁽¹⁾
- (36) Rahva tervise kaitse parandamiseks on vaja ette näha, et toiduained ei tohi pärineda veterinaarravimite kliinilistes uuringutes kasutatud loomadelt, kui ravimijääkide piirnorm asjaomase veterinaarravimi jääkide suhtes ei ole kindlaks määratud vastavalt nõukogu 26. juuni 1990. aasta määrusele (EMÜ) nr 2377/90, milles sätestatakse ühenduse menetlus veterinaarravimijääkide piirnormide kehtestamiseks loomses toidus. ⁽²⁾
- (37) Komisjonile tuleks anda õigus vastu võtta vajalikud muudatused I lisa kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga.

⁽¹⁾ EÜT L 184, 17.7.1999, lk 23.

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

(38) Käesoleva direktiivi kohaldamine ei tohiks mõjutada liikmesriikide kohustusi, mis on seotud II lisa B osas esitatud direktiivide ülevõtmise tähtaegadega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

I JAOTIS

MÕISTED

Artikkel 1

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid:

1. *ravimpreparaat* —

erinimetuse all ja eripakendis turustatav valmisravim;

2. *veterinaarravim* —

aine või ainekombinatsioon, mis on ette nähtud loomade haiguste raviks või nende ärahoidmiseks.

Veterinaarravimite hulka loetakse ka ained või ainekombinatsioonid, mida võib manustada loomadele meditsiiniliseks diagnoosimiseks või füsioloogiliste talitluste taastamiseks, korrigeerimiseks või modifitseerimiseks;

3. *valmis veterinaarravim* —

eelnevalt valmistatud veterinaarravim, mis ei vasta ravimpreparaadi mõistele ning mida turustatakse ravimvormis, mida võib kasutada edasise töötlemiseta;

4. *aine*

mis tahes aine olenemata selle päritolust, mis võib olla

— inimpäritolu, näiteks

inimveri ja inimverepreparaadid;

— loomne päritolu, näiteks

mikroorganismid, loomad tervikuna, elundite osad, loomade eritised, toksiidid, ekstraktid, verepreparaadid;

— taimne päritolu, näiteks

mikroorganismid, taimed, taimeosad, -eritised, -ekstraktid;

— keemiline päritolu, näiteks

elemendid, looduslikud keemilised materjalid ja keemilise muundumise või sünteesi teel saadud keemiatooted;

5. *ravimsööda eelsegu* —

mis tahes veterinaarravim, mis on eelnevalt valmistatud eesmärgiga toota sellest ravimsööta;

6. *ravimsööt* —

veterinaarravimi/veterinaarravimite ja sööda/söötade segu, mis on eelnevalt turustamiseks valmistatud ning mida ennetus-, ravi- või muude punktis 2 nimetatud omaduste tõttu kavatakse edasise töötlemiseta kasutada söödana;

7. *immunoloogiline veterinaarravim* —

veterinaarravim, mida manustatakse loomadele aktiivse või passiivse immuunsuse tekitamiseks või immuunsuse diagnoosimiseks;

8. *homöopaatiline veterinaarravim* —

veterinaarravim, mis on valmistatud homöopaatilise algmaterjalina tuntud toodetest, ainetest või ainesegudest Euroopa farmakopöas kirjeldatud homöopaatilisel meetodil või sellise kirjelduse puudumise korral liikmesriikides parajasti kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud meetodil.

Homöopaatiline veterinaarravim võib koosneda ka mitmest toimeainest;

9. *keeluaeg* —

ajavahemik veterinaarravimi viimasest manustamisest loomadele tavalistes kasutamistingimustes kuni toiduainete tootmiseni kõnealustelt loomadelt, tagamaks, et kõnealused toiduained ei sisalda jääke koguses, mis ületab määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohaselt sätestatud piirnormid;

10. *kõrvaltoime* —

toime, mis on kahjulik ja ettekatsetamatu ning avaldub loomadel annuste puhul, mida tavaliselt kasutatakse haiguse profülaktikaks, diagnoosimiseks või raviks või füsioloogilise talitluse modifitseerimiseks;

11. *inimesel avalduv kõrvaltoime* —

toime, mis on kahjulik ja ettekatsetamatu ning avaldub inimesel pärast kokkupuudet veterinaarravimiga;

12. *raske kõrvaltoime* —

kõrvaltoime, mis lõpeb surmaga, on eluohtlik, tekitab raske puude või töövõimetuse, kaasasündinud väärarengu/sünnidefekt või avaldub püsivate või pikaajaliste sümptomitena loomadel, kellele on manustatud ravimit;

13. *ootamatu kõrvaltoime* —

kõrvaltoime, mille iseloom, raskus ja tagajärg ei vasta ravimpreparaadi omaduste kokkuvõttele;

14. *regulaarsed ohutusaruanded* —

regulaarsed aruanded, mis sisaldavad artiklis 75 osutatud andmeid;

15. *turustamisjärgsed järelevalveuuringud* —

farmakoepidemioloogiline või kliiniline uuring müügiloas ettenähtud tingimustel, mille eesmärk on kindlaks määrata ja uurida kasutuslooga veterinaarravimi ohutust;

16. *ettenähtust erinev kasutamine* —

veterinaarravimi kasutamine, mis ei ole kooskõlas ravimpreparaadi omaduste kokkuvõttega, sealhulgas ravimi väärkasutamine ja tõsine kuritarvitamine;

17. *veterinaarravimite hulgmüük*

tegevus, mis hõlmab veterinaarravimite ostu, müüki, impordi, ekspordi ja kõiki muid äritehinguid tulunduslikul või mittetulunduslikul eesmärgil, välja arvatud

- tootja enda valmistatud veterinaarravimite tarned,
- veterinaarravimite jaemüügitarned isikutelt, kellel on artikli 66 kohaselt selliste tarnete tegemise õigus;

18. *amet* —

määrusega (EMÜ) nr 2309/93 loodud Euroopa Ravimihindamisamet;

19. *oht inimeste ja loomade tervisele või keskkonnale* —

igasugune veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja meditsiinilise efektiivsusega seotud oht.

II JAOTIS

REGULEERIMISALA

Artikkel 2

Käesolevat direktiivi kohaldatakse veterinaarravimite suhtes, mis on ette nähtud turuleviimiseks muu hulgas ravimite, valmis veterinaarravimite või ravimsööda eelsegude kujul.

Artikkel 3

Käesolevat direktiivi ei kohaldata:

1. ravimsööda suhtes, nagu on määratletud nõukogu 26. märtsi 1990. aasta direktiivis 90/167/EMÜ, millega sätestatakse ravimsöötade valmistamise, turustamise ja kasutamise tingimused ühenduses; ⁽¹⁾

ravimsööta tohib siiski valmistada ainult käesoleva direktiivi alusel lubatud eelsegudest;
2. inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, mis valmistatakse loomakasvatusevõtte loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatakse sama loomakasvatusevõtte sama looma või samade loomade ravimiseks samas paikkonnas;
3. ravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis üksikloomale väljastatud retsepti järgi (nn ekstemporaalsed ravimid);
4. ravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis farmakopöa retseptide järgi ning ette nähtud tarnimiseks vahetult lõpptarbijale (nn seeriaviisilised ravimid);
5. radioaktiivsetel isotoopidel põhinevate veterinaarravimite suhtes;
6. kõikide söödalisandeid käsitleva nõukogu 23. novembri 1970. aasta direktiiviga 70/524/EMÜ ⁽²⁾ hõlmatud söödalisandite suhtes, kui neid kasutatakse söötades või täiendsöötades kõnealuse direktiivi kohaselt.

Liikmesriigid võivad siiski artikli 10 lõike 1 punkti c ja lõike 2 rakendamisel arvesse võtta esimese lõigu punktides 3 ja 4 nimetatud ravimeid.

Artikkel 4

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

⁽¹⁾ EÜT L 92, 7.4.1990, lk 42.

⁽²⁾ EÜT L 270, 14.12.1970, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni määrusega (EÜ) nr 45/1999 (EÜT L 6, 12.1.1999, lk 3).

2. Veterinaarravimite puhul, mis on ette nähtud üksnes akvaariumikaladele, puurilindudele, kirjatuvidele, terraariumiloomadele ja väikenärilistele, võivad liikmesriigid lubada oma territooriumil erandeid artiklitest 5, 7 ja 8, kui kõnealused ravimid ei sisalda aineid, mille kasutamine nõuab veterinaarkontrolli ning kui on võetud kõik vajalikud meetmed, et vältida ravimi loata kasutamist muudel loomadel.

III JAOTIS

TURUSTAMINE

1. PEATÜKK

Müügiluba

Artikkel 5

Liikmesriigi turule ei tohi viia ühtegi veterinaarravimit, millel ei ole käesolevale direktiivile vastavat kõnealuse liikmesriigi pädevatelt asutustelt saadud müügiluba või määruse (EMÜ) nr 2309/93 kohaselt väljaantud müügiluba.

Artikkel 6

Müügiloa taotlemisel veterinaarravimile, mida kavatsetakse manustada toiduloomadele, peavad veterinaarravimis sisalduvad toimeained olema esitatud määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II ja III lisas.

Artikkel 7

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

Artikkel 8

Tõsiste epideemiate korral võivad liikmesriigid juhul, kui sobiv ravim puudub, lubada turustusloata immunoloogiliste veterinaarravimite ajutist kasutamist, kui komisjonile on teatatud üksikasjalikud kasutamistingimused.

Artikkel 9

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

Artikkel 10

1. Kui haiguse ravimiseks puudub müügiloaga ravim, võivad liikmesriigid eelkõige selleks, et asjaomaste loomade kannatusi ära hoida, erandjuhul lubada veterinaarstil või veterinaararsti ottsel isiklikul vastutusel teatava loomakasvatuseettevõtte ühele loomale või väikesele arvule loomadest manustada:

a) veterinaarravimit, mis on asjaomases liikmesriigis lubatud käesoleva direktiivi või määruse (EMÜ) nr 2309/93 alusel muude loomaliikide puhul või sama liigi, kuid muu haiguse puhul; või

b) punktis a nimetatud ravimi puudumise korral ravimit, mida asjaomases liikmesriigis on lubatud kasutada inimeste ravimiseks Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) ⁽¹⁾ või määruse (EMÜ) nr 2309/93 alusel; või

c) punktis b nimetatud ravimi puudumise korral ning asjaomase liikmesriigi seadustega ettenähtud piires veterinaarravimit, mille on veterinaararsti retsepti järgi ekstemporaalselt valmistanud isik, kellele on siseriikliku õiguse alusel selleks luba antud.

Käesolevas lõikes hõlmab mõiste "teatava loomakasvatuseettevõtte üks loom või väike arv loomi" ka lemmikloomi ning seda tõlgendatakse paindlikumalt väikeste ja eksootiliste loomaliikide puhul, kes ei ole toiduloomad.

2. Lõiget 1 kohaldatakse ainult juhul, kui toiduloomadele manustatav ravim sisaldab ainult neid aineid, mis sisalduvad selliste loomadele manustamiseks asjaomaset liikmesriigilt loa saanud veterinaarravimis, ning kui ravimit kasutatakse toiduloomadel, määrab vastutav veterinaararst kindlaks nõuetekohase keeluaja.

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

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

⁽¹⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

Homöopaatiliste veterinaarravimite puhul, mille aktiivainete tase on miljonid või alla miljonidiku, viiakse esimeses ja teises lõigus nimetatud keeluaeg nullini.

Artikkel 11

Veterinaararst, kes kasutab artiklis 10 sätestatud võimalust, peab nõuetekohaselt registreerima järgmised andmed: loomade läbivaatuse kuupäev, omaniku andmed, loomade arv, kellele on manustatud ravimit, diagnoos, retseptiga määratud ravimid, manustatud doosid, ravi kestus ning soovitatud keeluajad. Kõnealused andmed peavad pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavad olema vähemalt kolme aasta jooksul. Liikmesriigid võivad käesolevat nõuet laiendada toiduks mittetarvitavatele loomadele.

Artikkel 12

1. Veterinaarravimi müügiloo saamiseks, mida ei reguleerita määrusega (EMÜ) nr 2309/93 sätestatud korras, tuleb esitada taotlus asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

2. Müügiloo võib anda ainult ühenduses registrisse kantud taotlejale.

3. Taotlusega peavad kaasas olema järgmised I lisas ettenähtud andmed ja dokumendid:

- a) ravimi turuleviimise eest vastutava isiku ja, kui see ei ole tootja, siis ka tootja/tootjate nimi või ärinimi või alaline elu- või asukoht või registreeritud tegevuskoht ning valmistamiskohad;
- b) veterinaarravimi nimetus (margitoote nimi, mittekaubanduslik nimetus koos kaubamärgi või tootja nimega või ilma, või teaduslik nimetus või valem koos kaubamärgi või tootja nimega või ilma);
- c) veterinaarravimi kõigi komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed, kusjuures kasutatakse tavapäraselt terminoloogiat, kuid mitte empiirilisi keemiavalemeid, ning esitatakse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, kui see on olemas;
- d) valmistamisviisi kirjeldus;
- e) näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed;
- f) doosid eri loomaliikide puhul, kellele veterinaarravim on mõeldud, ravimvorm, manustamisviis ja -tee ning ettenähtud kõlblikkusaeg;

g) vajaduse korral selgitus ravimi ladustamisel rakendatavate ettevaatusabinõude ja ohutusmeetmete, ravimi loomadele manustamise ning jääkide kõrvaldamise kohta, kusjuures märgitakse ära kõik võimalikud ravimi kasutamise seotud ohud keskkonnale, inimeste, loomade või taimede tervisele;

h) märke keeluaja kohta. Vajaduse korral esitab taotleja põhjendustega varustatud ettepaneku jääkide lubatud taseme kohta, mida võiks tarbijatele ohutult toiduainetes lubada, ning standardsed analüüsimeetodid, mida pädevad asutused saaksid jääkide olemasolu kindlakstegemisel kasutada;

i) tootja kasutatud kontrollmeetodite kirjeldus (komponentide ja valmistoote kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs, eritestid, näiteks steriilsustest, pürogeenide sisalduse määramine, raskemetallide sisalduse määramine, stabiilsustestid, bioloogilised ja toksikoloogilised uuringud, vahesaaduste määramine);

j) järgmiste uuringute tulemused:

— füüsikalise-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised testid,

— toksikoloogilised ja farmakoloogilised testid,

— kliinilised uuringud;

k) ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtte artikli 14 kohaselt, üks või mitu veterinaarravimi müügipakendi näidist või maketti ning pakendi vaheleht;

l) dokument, mis kinnitab tootja õigust oma kodumaal veterinaarravimeid toota;

m) asjaomase veterinaarravimi kõigi muus liikmesriigis või kolmandas riigis saadud müügilubade koopiad ning nende liikmesriikide loetelu, kus parajasti käesoleva direktiivi kohaselt esitatud taotlust kontrollitakse; koopiad kokkuvõtetest ravimpreparaadi omaduste kohta, mis taotleja on artikli 14 kohaselt teinud või mille liikmesriigi pädev asutus on artikli 25 kohaselt heaks kiitnud, ning esitatud pakendi vahelehe koopia, teave kõigi loa andmisest keeldumise otsuste kohta nii ühenduses kui ka kolmandates riikides koos kõnealuste otsuste põhjendustega.

Seda teavet ajakohastatakse regulaarselt;

n) ravimite puhul, mis sisaldavad uusi, määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisas nimetatava toimeaineid, kõnealuse määruse V lisa kohaselt komisjonile esitatud dokumentide koopia.

Artikkel 13

1. Erandina artikli 12 lõike 3 punktist j ning ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitse seaduse kohaldamist:

a) ei ole taotleja kohustatud esitama toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ning kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada, et:

i) veterinaarravim vastab sisuliselt taotluse saanud liikmesriigis lubatud ravimile ning müügiloa omanik on nõus, et veterinaarravimi originaalvariandi toksikoloogilise, farmakoloogilise ja/või kliinilise kontrolli andmeid võib kasutada kõnealuse taotluse uurimisel; või

ii) üksikasjalike viidete põhjal teaduskirjandusele on veterinaarravimi komponendil või komponentidel hästi tõestatud meditsiiniline kasutus, tunnustatud efektiivsus ning vastuvõetav ohutustase; või

iii) veterinaarravim vastab sisuliselt ravimile, millel on ühenduse kehtivate seaduste põhjal olnud ühenduses kasutamise luba vähemalt kuus aastat ning mida turustatakse liikmesriigis, kellele taotlus esitatakse; kõrgtehnoloogiliste ravimite puhul, mis on lubatud nõukogu direktiivi 87/22/EMÜ⁽¹⁾ artikli 2 lõikes 5 ettenähtud korras, pikendatakse seda ajavahemikku 10 aastani. Peale selle võib liikmesriik pikendada seda ajavahemikku 10 aastani üheainsa otsusega, mis hõlmab kõiki kõnealuse liikmesriigi territooriumil turustatavaid ravimeid, kui liikmesriik peab seda rahvatervise huvides vajalikuks. Liikmesriigid ei pea kohaldama kuue aasta pikkust ajavahemikku pärast originaalravimi kaitsepatendi kehtivusaja lõppemist;

b) uue veterinaarravimi puhul, mis sisaldab tuntud komponente, mida seni ei ole ravi otstarbel kombineeritud, tuleb esitada kõnealuse kombinatsiooni toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ning kliiniliste uuringute tulemused, kuid iga üksiku komponendi kohta ei ole vaja asjakohaseid dokumente esitada.

2. I lisa kohaldatakse samal viisil, kui esitatakse lõike 1 punkti a alapunkti ii kohaselt viited trükis avaldatud andmetele.

Artikkel 14

Ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtte sisaldab järgmisi andmeid:

1. veterinaarravimi nimetus;

2. toimeainete ja abiainetate komponentide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, mille tundmine on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks; kasutatakse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvahelisi mittekauanduslikke nimetusi, või kui sellised nimetused puuduvad, siis tavalist mittekauanduslikku nimetust või keemilist kirjeldust;

3. ravimvorm;

4. farmakoloogilised omadused ja farmakokineetilised andmed, niivõrd kui need on kasulikud ravi otstarbel;

5. kliinilised andmed:

5.1. sihtliigid;

5.2. näidustused sihtliikide kaupa;

5.3. vastunäidustused;

5.4. soovimatu toime (sagedus ja raskus);

5.5. eriettevaatusabinõud kasutamisel;

5.6. kasutamine tiinuse ja laktatsiooni ajal;

5.7. koostoime muude ravimitega ning muud koostoimimisvormid;

5.8. doseerimine ning manustamisviis;

5.9. (vajaduse korral) üledoseerimine (sümptomid, esmaabi, antidoodid);

5.10. konkreetsed hoiatused iga liigi puhul;

5.11. keeluajad;

5.12. eriettevaatusabinõud, mida ravimit loomale manustav isik peab rakendama;

6. farmatseutilised omadused:

6.1. peamised kokkusobimatuse juhud;

6.2. vajaduse korral ravimi kõlblikkusaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või pakendi esmakordset avamist;

6.3. eriettevaatusabinõud ladustamisel;

6.4. ravimipakendi liik ja sisu;

6.5. eriettevaatusabinõud kasutamata ravimi või vajaduse korral jäätmematerjali kõrvaldamiseks;

7. Müügiloa omaniku nimi või ärinimi ja aadress või registreeritud tegevuskoht.

⁽¹⁾ EÜTL 15, 17.1.1987, lk 38. Direktiiv on tunnustatud kehtetuks direktiiviga 93/41/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 40).

Artikkel 15

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et nõutava tehnika- ja erialase ettevalmistusega eksperdid valmistavad artikli 12 lõike 3 punktides h, i ja j ning artikli 13 lõikes 1 loetletud dokumendid ja andmed ette enne pädevatele asutustele esitamist.

Dokumentidel ja andmetel peavad olema kõnealuste ekspertide allkirjad.

2. Expertide ülesandeks on konkreetsest erialasest ettevalmistusest olenevalt:

a) töötada oma konkreetse eriala (analüüs, farmakoloogia ning samalaadsed eksperimentaalteadused, kliinilised uuringud) piires ning objektiivselt kirjeldada saadud kvantitatiivseid ja kvalitatiivseid tulemusi;

b) kirjeldada tulemusi I lisa kohaselt ning eelkõige sedastada:

i) analüütikutel: kas ravim vastab sedastatud koostisele, kusjuures esitatakse kõik tootjale kasutamiseks mõeldud testimismeetodite põhjendused;

ii) farmakoloogidel ja asjakohase kvalifikatsiooniga spetsialistidel:

— ravimi toksilisus ja täheldatud farmakoloogilised omadused,

— kas ravimit saanud loomadelt saadud toiduained sisaldavad pärast veterinaarravimi manustamist tavalistes kasutustingimustes ning soovitatud keeluajust kinnipidamist jääke, mis võivad tarbijate tervisele ohtlikuks osutada;

iii) klinitsistidel: kas ravimit saanud loomadel on avastatud nähte, mis vastavad tootja poolt artikli 12 ning artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatud teabele, kas ravimit talutakse hästi, milliseid doose nad soovivad ning millised on vastunäidustused ning kõrvaltoimed, kui need on olemas;

c) põhjendada artikli 13 lõike 1 punkti a alapunktis ii nimetatud viiteid trükis avaldatud andmetele.

3. Expertide üksikasjalikud aktid on taotleja poolt pädevatele asutustele esitatud dokumentatsiooni osa. Igale aktile lisatakse eksperdi elulooliste andmete ja töökäigu lühikirjeldus.

2. PEATÜKK

Homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 16

1. Liikmesriigid tagavad, et ühenduses toodetud ja turustatud homöopaatilised veterinaarravimid registreeritakse ja varustatakse müügiloaga artikli 17 lõigete 1 ja 2 ning artiklite 18 ja 19 kohaselt. Kõik liikmesriigid võtavad nõuetekohaselt arvesse teistes liikmesriikides eelnevalt tehtud registreerimisi ja välja antud müügilube.

2. Liikmesriik võib loobuda artikli 17 lõigetes 1 ja 2 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimise lihtsustatud erikorra kehtestamisest. Käesolevat sätet kohaldav liikmesriik teatab sellest komisjonile. Asjaomane liikmesriik annab hiljemalt 31. detsembriks 1995 loa kasutada oma territooriumil teiste liikmesriikide poolt artikli 17 lõigete 1 ja 2 ning artikli 18 kohaselt registreeritud homöopaatilisi veterinaarravimeid.

Artikkel 17

1. Registreerimise lihtsustatud erikorra kohaselt võib müügiloa anda ainult sellistele homöopaatilistele veterinaarravimitele, mis vastavad kõigile järgmistele tingimustele:

— ravimid on mõeldud manustamiseks lemmikloomadele või eksootilistele liikidele, kes ei ole toiduloomad,

— ravimid manustatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud viisil või sellise kirjelduse puudumise korral liikmesriigis ametlikult kasutusel olevas farmakopöas kirjeldatud viisil,

— veterinaarravimi etiketil ega sellega seotud andmetes ei ole ühtegi konkreetset näidustust,

— lahjendusaste on piisav tagamaks ravimi ohutust; eelkõige ei tohi ravim sisaldada rohkem kui üht kümnetuhandikku emalahusest või rohkem kui üht sajandikosa väikseimast allopaatilise doosist selliste aktiivainete puhul, mille olemasolu allopaatilises ravimis nõuab veterinaararsti retsepti esitamist.

Liikmesriigid määravad registreerimise ajal kindlaks ravimi liigituse selle apteegist väljastamisel.

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

3. Ravitoimet ei ole vaja tõendada käesoleva artikli lõike 1 kohaselt registreeritud või artikli 16 lõikes 2 ettenähtud korras loa saanud homöopaatiliste veterinaarravimite puhul.

Artikkel 18

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

- homöopaatilise algmaterjali või homöopaatiliste algmaterjalide teaduslik või muu farmakopöas esitatud nimetus koos andmetega registreeritavate eri manustamisteede, ravimvormide ja lahjendusastmete kohta,
- toimik, milles kirjeldatakse homöopaatilise algmaterjali või homöopaatiliste algmaterjalide saamist ja kontrollimist ning põhjendatakse asjakohasele kirjandusele tuginedes selle aine või nende ainete homöopaatilist iseloomu; bioloogilisi aineid sisaldavate homöopaatiliste veterinaarravimite puhul nakkusetekitajate puudumist tagavate meetmete kirjeldus,
- iga ravimvormi tootmis- ja kontrollidokumendid ning lahjendamise- ja potentsseerimisviiside kirjeldus,
- asjaomase ravimi tootmisaluba,
- koopia sama ravimi kohta teistes liikmesriikides tehtud registreerimise või väljaantud lubadest,
- üks või mitu registreeritava ravimi välis- ja kontaktpakendi näidist või maketti,
- andmed ravimi stabiilsuse kohta.

Artikkel 19

1. Muudele homöopaatilistele veterinaarravimitele peale artikli 17 lõikes 1 nimetatute antakse luba artiklites 12-15 ning 3. peatükis ettenähtud korras.

2. Liikmesriik võib oma riigi homöopaatias kehtivate põhimõtete ja tunnusjoonte kohaselt kehtestada või säilitada oma territooriumil erieeskirjad homöopaatiliste veterinaarravimite farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste testide ja kliiniliste uuringute tegemiseks toiduks mittetarvitatavatele lemmikloomadele ja eksotilistele liikidele peale artikli 17 lõikes 1 nimetatute.

Sellisel juhul teatab liikmesriik kehtivatest erieeskirjadest komisjonile.

Artikkel 20

Käesolevat peatükki ei kohaldata immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes.

VI ja VII jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

3. PEATÜKK

Müügiloa andmise kord

Artikkel 21

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

2. Kui liikmesriik avastab, et kõnealuse veterinaarravimi loataotlust uuritakse juba aktiivselt teises liikmesriigis, võib ta teha otsuse taotluse üksikasjaliku läbivaatamise peatamise kohta, et oodata ära teises liikmesriigis artikli 25 lõike 4 kohaselt koostatud hindamisaruanne.

Asjaomane liikmesriik teavitab teist liikmesriiki ja taotlejat oma otsusest peatada kõnealuse taotluse üksikasjalik läbivaatamine. Niipea kui taotlus on läbi vaadatud ja otsus tehtud, edastab teine liikmesriik asjaomasele liikmesriigile hindamisaruande koopia.

Artikkel 22

Kui liikmesriik saab artikli 12 lõike 3 punktis m ettenähtud korras teate, et teine liikmesriik on andnud loa veterinaarravimile, mille kohta on asjaomases liikmesriigis esitatud müügiloataotlus, siis taotleb kõnealune liikmesriik viivitamata, et loa andnud liikmesriigi pädevad asutused edastaksid talle artikli 25 lõikes 4 nimetatud hindamisaruande.

90 päeva jooksul pärast hindamisaruande saamist tunnustab asjaomane liikmesriik hinnangu andnud liikmesriigi otsust ning heakskiidetud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtet või juhul, kui ta leiab, et asjaomasele veterinaarravimile müügiloa andmine võib ohustada inimeste või loomade tervist või keskkonda, kohaldab artiklites 33-38 ettenähtud korda.

Artikkel 23

Artikli 12 ja artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatud taotluse läbivaatamisel liikmesriikide pädevad asutused:

1. kontrollivad taotlusega koos esitatud tõendavate dokumentide vastavust artiklile 12 ja artikli 13 lõikele 1 ning teevad artikli 15 lõigete 2 ja 3 kohaselt koostatud ekspertiisiaktide põhjal kindlaks, kas müügiloa väljaandmise tingimused on täidetud;
2. võivad tootja poolt artikli 12 lõike 3 punkti i kohaselt kasutatud ja taotlusdokumentides kirjeldatud kontrollimeetodite nõuetekohasuse tagamiseks lasta ravimit, selle lähteaineid ning vajaduse korral vahetooteid või muid koostisaineid kontrollida riigilaboris või selleks määratud laboris;
3. võivad vajaduse korral nõuda taotlejalt artiklis 12 ja artikli 13 lõikes 1 loetletud küsimustes lisateavet. Sellise toimimisviisi puhul peatatakse artiklis 21 kindlaksmääratud tähtaegade kulgemine vajalike täiendavate andmete esitamiseni. Samuti peatatakse nende tähtaegade kulgemine ajavahemikuks, mis võidakse taotlejale anda saada suuliste või kirjalike selgituste esitamiseks;
4. võivad nõuda taotlejalt ainete esitamist koguses, mis on vajalik taotleja poolt artikli 12 lõike 3 punkti h kohaselt kavandatud analüütilise määramismeetodi kontrollimiseks ning korralistel kontrollimistel kasutamiseks, et teha kindlaks asjaomase veterinaarravimi jääkide esinemine.

Artikkel 24

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et:

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

Artikkel 25

1. Müügiloa väljaandmisel informeerivad asjaomase liikmesriigi pädevad asutused loa omanikku ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtte heakskiitmisest.

2. Pädevad asutused võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et kokkuvõttes sisalduv teave vastab müügiloa väljaandmise ajal või pärast väljaandmist heakskiidetud teabele.

3. Pädevad asutused edastavad ametile müügiloa koopia koos ravimpreparaadi omaduste kokkuvõttega.

4. Pädevad asutused koostavad asjaomase veterinaarravimi hindamisaruande ning analüütiliste ja farmakoloogilistoksikoloogiliste testide ja kliiniliste uuringute tulemusi käsitleva toimiku selgitused. Hindamisaruanded ajakohastatakse niipea, kui saadakse uut teavet, mis on oluline asjaomase veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse hindamise seisukohalt.

Artikkel 26

1. Müügiloa alusel võib omanikult nõuda, et ravimi pakendile ja/või välisümbrisele ja pakendivahелеhele, kui see on vajalik, oleksid kantud muud ohutuse ja tervisekaitse tähenduses olulised andmed, kaasa arvatud kasutamisel ettenähtud eriettevaatusabinõud ning hoiatused, mis põhinevad artikli 12 lõike 3 punktis j ning artikli 13 lõikes 1 ettenähtud kliinilistel ja farmakoloogilistel testidel või veterinaarravimi kasutamise kogemusel pärast ravimi turustamist.

2. Müügiloa saamisega võib siduda ka mürkistusaine lisamise veterinaarravimile.

3. Erandlikel asjaoludel ning pärast taotlejaga konsulteerimist võib loa andmise siduda teatavate erikohustuste ja iga-aastase läbiivaatusega, kaasa arvatud:

- täiendavate uuringute läbiviimine pärast loa andmist,
- veterinaarravimi kõrvaltoimetest teatamine.

Selliseid erandlikke otsuseid võib vastu võtta ainult objektiivsetel ja kontrollitavatel põhjustel.

Artikkel 27

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

Kõnealused muudatused peavad saama asjaomase liikmesriigi pädevate asutuste heakskiidu.

2. Pädevate asutuste taotluse korral peab müügiloo omanik samuti läbi vaatama artikli 12 lõike 3 punktis h ettenähtud analüütilised määramismeetodid ning tegema võimalikud teaduse ja tehnika arengust tingitud muudatusettepanekud.

3. Müügiloo omanik teatab viivitamata pädevatele asutustele kõigist uutest asjaoludest, millega võib kaasneda muudatuste tegemine artiklis 12 ning artikli 13 lõikes 1 nimetatud andmetes ja dokumentides või heakskiidetud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõttes. Eelkõige teatab ta viivitamata pädevatele asutustele kõigist keeldudest või piirangutest, mis on kehtestatud mis tahes riigi pädevate asutuste poolt, milles veterinaarravimit turustatakse, ning kõigist asjaomastel loomadel või inimestel avalduvatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest.

4. Müügiloo omanik on kohustatud pidama arvestust kõigi loomadel või inimestel täheldatud kõrvaltoimete üle. Kõnealust arvestust tuleb säilitada vähemalt viis aastat ning see tuleb taotluse korral pädevatele asutustele kättesaadavaks teha.

5. Müügiloo omanik peab loa saamiseks viivitamata pädevatele asutustele teatama kõigist artiklis 12 ja artikli 13 lõikes 1 nimetatud andmete ja dokumentide muutmiseks kavandatavatest ettepanekutest.

Artikkel 28

Luba kehtib viis aastat ja seda uuendatakse viie aasta kaupa, kui müügiloo omanik esitab taotluse vähemalt kolm kuud enne loa kehtivusaaja lõppu ja kui varem esitatud teabe ajakohastusi sisaldav toimik on läbi vaadatud.

Artikkel 29

Müügiloo andmine ei vähenda tootja või, kui see on kohaldatav, müügiloo omaniku üldist õiguslikku vastutust.

Artikkel 30

Müügiloo andmisest keeldutakse, kui artiklis 12 ning artikli 13 lõikes 1 loetletud dokumentide ja andmete kontrollimisel selgub, et:

- veterinaarravim on loa taotlemise ajal sedastatud kasutamistingimustes kahjulik; või
- ravimil ei ole ravitoimet või taotleja ei ole esitanud piisavalt tõendeid toime kohta selle ravimiga ravitavatele loomaliikidele; või
- ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule; või

d) taotleja pakutud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et nendelt loomadelt saadud toiduained, kellele on ravimit manustatud, ei sisaldaks ravimijääke, mis võivad tarbija tervist kahjustada, või ei ole keeluaega piisavalt põhjendatud; või

e) veterinaarravimit pakutakse müüa kasutamiseks muude ühenduse normidega keelatud otstarbel.

Kuni ühenduse eeskirjade vastuvõtmiseni võivad pädevad asutused keelduda veterinaarravimile müügiloo andmisest, kui sellist meetodit on vaja rahvatervise või tarbija või loomade tervise kaitseks.

Müügiloo andmisest keeldutakse ka juhul, kui pädevatele asutustele esitatud taotlusdokumendid ei vasta artiklile 12, artikli 13 lõikele 1 või artiklile 15.

4. PEATÜKK

Müügilubade vastastikune tunnustamine

Artikkel 31

1. Selleks et liikmesriikidel oleks lihtsam vastu võtta teaduslikele kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kriteeriumidele tuginevaid ühisotsuseid veterinaarravimite müügiloo andmise kohta ning selle kaudu saavutada veterinaarravimite vaba liikumine ühenduses, asutatakse veterinaarravimite komitee, edaspidi "komitee". Komitee on ameti osa.

2. Lisaks muudele ühenduse õigusega komiteele pandud ülesannetele vaatab ta läbi kõik müügilubade andmise, muutmise, peatamise või tühistamisega seotud küsimused, mis esitatakse talle käesoleva direktiivi sätete kohaselt. Komitee uurib ka kõiki veterinaarravimite katsetamisega seotud küsimusi.

3. Komitee võtab vastu oma töökorra.

Artikkel 32

1. Enne müügiloo vastastikuse tunnustamise taotluse esitamist teatab müügiloo omanik taotluse aluseks oleva müügiloo välja andnud liikmesriigile (edaspidi "referentliikmesriik"), et taotlus esitatakse käesoleva direktiivi kohaselt, ning teatab kõnealusele liikmesriigile kõigist algoimikus tehtud täiendustest; referentliikmesriik võib taotlejalt nõuda kõigi andmete ja dokumentide esitamist, mis on vajalikud toimikute identsuse kontrollimiseks.

Peale selle taotleb müügiloo omanik esmase müügiloo andnud referentliikmesriigilt asjaomase veterinaarravimihindamisaruande

koostamist või, kui aruanne on olemas, selle ajakohastamist. Kõnealune liikmesriik valmistab hindamisaruande ette 90 päeva jooksul alates taotluse saamisest.

Lõike 2 kohaselt esitatud taotlusega samaks ajaks edastab esmase loa välja andnud referentliikmesriik taotlusega seotud liikmesriigile või liikmesriikidele hindamisaruande.

2. Selleks et üks või mitu liikmesriiki tunnustaks käesolevas peatükis sätestatud korra kohaselt ühes liikmesriigis väljaantud müügiluba, esitab müügiloa omanik asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele taotluse koos artiklis 12, artikli 13 lõikes 1 ning artiklites 14 ja 25 nimetatud teabe ja andmetega. Ta tõendab, et toimik on identne referentliikmesriigis heakskiidetud toimikuga, või märgib ära kõik muudatused ja täiendused, mis võivad toimikus sisalduda. Viimasel juhul tõendab müügiloa omanik, et tema poolt artikli 14 kohaselt esitatud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõte on identne referentliikmesriigis artikli 25 kohaselt heakskiidetud kokkuvõttega. Lisaks sellele tõendab ta, et kõik menetluse osana esitatud toimingud on identsed.

3. Müügiloa omanik annab taotluse ametile üle, teavitab ametit asjaomastest liikmesriikidest ning taotluse esitamise tähtaegadest ning saadab ametile referentliikmesriigi antud müügiloa koopia. Ta saadab ametile ka kõigi teistes liikmesriikides asjaomasele veterinaarravimile antud müügilubade koopiad ning märgib ära, kas müügiloataotlus on mõnes liikmesriigis parajasti läbivaatamisel.

4. Kõik liikmesriigid tunnustavad referentliikmesriigi antud müügiluba 90 päeva jooksul pärast taotluse ja hindamisaruande kättesaamist, välja arvatud artikli 33 lõikes 1 sätestatud erandjuhul. Liikmesriigid teatavad sellest referentliikmesriigile, muudele taotlusega seotud liikmesriikidele, ametile ja ravimi turuleviimisloa omanikule.

Artikkel 33

1. Kui liikmesriigil on põhjust oletada, et asjaomasele veterinaarravimile müügiloa andmine võib ohustada inimeste või loomade tervist või keskkonda, teatab ta sellest viivitamata taotlejale, referentliikmesriigile, kõigile muudele taotlusega seotud liikmesriikidele ning ametile. Liikmesriik esitab üksikasjalikud põhjendused ning näitab, milliste meetmetega oleks võimalik taotluses esinevaid puudusi kõrvaldada.

2. Kõik asjaomased liikmesriigid annavad oma parima, et taotlusega seotud meetmete osas kokkuleppele jõuda. Nad annavad

taotlejale võimaluse oma seisukohad suuliselt või kirjalikult teatavaks teha. Kui liikmesriigid siiski ei jõua artikli 32 lõikes 4 nimetatud tähtaja jooksul kokkuleppele, annavad nad asja viivitamata edasi ametile eesmärgiga suunata see komiteele artiklis 36 ettenähtud korra kohaldamiseks.

3. Asjaomased liikmesriigid esitavad komiteele artikli 32 lõikes 4 nimetatud tähtaja jooksul üksikasjaliku ülevaate küsimustest, milles nad ei ole kokkuleppele jõudnud, ning lahkarvamuse põhjendused. Taotleja saab kõnealuse teabedokumendi koopia.

4. Niipea, kui taotlejale on teatatud küsimuse suunamisest komiteele, edastab ta sellele viivitamata artikli 32 lõikes 2 nimetatud teabedokumendi ning andmete koopia.

Artikkel 34

Kui ühe veterinaarravimi kohta on artiklis 12, artikli 13 lõikes 1 ning artiklis 14 ettenähtud korras esitatud mitu müügiloataotlust ning kui liikmesriigid on kõnealusele veterinaarravimile müügiloa andmise või müügiloa peatamise või tühistamise kohta vastu võtnud lahknevad otsused, võib liikmesriik, komisjon või müügiloa omanik suunata küsimuse komiteele artiklis 36 sätestatud korra kohaldamiseks.

Asjaomane liikmesriik, müügiloa omanik või komisjon määratleb selgesti komisjonile seisukoha võtmiseks suunatava küsimuse ning teatab sellest vajaduse korral eespool nimetatud omanikule.

Liikmesriigid ja müügiloa omanik edastavad komiteele kogu olemasoleva info kõnealuse küsimuse kohta.

Artikkel 35

Liikmesriigid, komisjon või müügiloa taotleja või omanik võivad ühenduse huvidega seotud erijuhtudel suunata küsimuse artiklis 36 ettenähtud korra kohaldamiseks komiteele enne otsuse tegemist müügiloataotluse kohta või müügiloa peatamise või tühistamise kohta või mis tahes muudatuste kohta müügiloa tingimustes, arvesse võttes eelkõige VII jaotise kohaselt kogutud teavet.

Asjaomane liikmesriik või komisjon määratleb selgesti komisjonile seisukoha võtmiseks suunatava küsimuse ning teatab sellest müügiloa omanikule.

Liikmesriigid ja müügiloa omanik edastavad komiteele kogu olemasoleva info kõnealuse küsimuse kohta.

Artikkel 36

1. Kui osutatakse käesolevas artiklis kirjeldatud korrale, arutab komitee asjaomast küsimust ja annab põhjendatud arvamuse 90 päeva jooksul alates küsimuse esitamise kuupäevast.

Artiklite 34 ja 35 kohaselt komiteele esitatud juhtudel võib kõnealust tähtaega pikendada 90 päeva võrra.

Kiireloomulistel juhtudel võib komitee esimehe ettepanekul kokku leppida lühema tähtaja.

2. Küsimuse arutamisel võib komitee ühe oma liikmetest määrata ettekandjaks. Komitee võib nimetada ka sõltumatuid eksperte eriküsimustes nõustamiseks. Ekspertide nimetamisel määratleb komitee nende ülesanded ja määrab kindlaks töö lõpuleviimise tähtaja.

3. Artiklites 33 ja 34 nimetatud juhtudel annab komitee enne arvamuse avaldamist müügiloa omanikule võimaluse anda kirjalikke või suulisi selgitusi.

Artiklis 35 nimetatud juhul võib müügiloa omanikult paluda suulisi või kirjalikke selgitusi.

Komitee võib vajaduse korral kutsuda muid isikuid asja kohta teavet andma.

Komitee võib lõikes 1 nimetatud tähtaega pikendada, et võimaldada müügiloa omanikul selgitusi ette valmistada.

4. Amet teavitab müügiloa omanikku viivitamata järgmistest komitee arvamustest:

- taotlus ei vasta loa andmise kriteeriumidele, või
- taotleja poolt artikli 14 kohaselt esitatud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtet tuleks muuta, või
- loa andmine eeldab teatavate veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt oluliseks peetavate tingimuste, sh ravimi-ohutuse järelevalvega seotud tingimuste, täitmist, või
- müügiluba tuleks peatada, muuta või tühistada.

Müügiloa omanik võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist teatada ametile kirjalikult oma kavatsusest see vaidlustada. Sel juhul tuleb taotlejal 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist esitada ametile vaidlustamise üksikasjalikud põhjendused. Komitee kaalub 60 päeva jooksul pärast põhjenduste saamist, kas arvamuse

tuleks läbi vaadata; vaidlustamise kohta vastuvõetud otsused lisatakse lõikes 5 nimetatud hindamisaruandele.

5. Amet edastab liikmesriikidele, komisjonile ja müügiloa omanikule komitee lõpliku arvamuse 30 päeva jooksul pärast selle vastuvõtmist koos aruandega, milles kirjeldatakse veterinaarravimi hindamist ja esitatakse komitee otsuste põhjendused.

Kui asjaomase veterinaarravimi turustamiseks on otsustatud anda luba või juba antud loa kehtivust pikendada, lisatakse arvamusele järgmised dokumendid:

- a) artiklis 14 nimetatud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtte projekt; vajaduse korral kajastab see liikmesriikide vastavate veterinaarõuete erinevusi;
- b) loa andmist mõjutavad tingimused lõikes 4 määratletud tähenduses.

Artikkel 37

30 päeva jooksul pärast arvamuse saamist valmistab komisjon ette otsuse eelnõu taotluse kohta, võttes arvesse ühenduse õigust.

Kui otsuse eelnõuga nähakse ette müügiloa andmine, lisatakse ka artikli 36 lõike 5 punkti 2 alapunktides a ja b nimetatud dokumendid.

Kui otsuse eelnõu ei ole erandlikult ameti arvamusega kooskõlas, lisab komisjon ka erisuste üksikasjalikud selgitused.

Otsuse eelnõu edastatakse liikmesriikidele ja taotlejale.

Artikkel 38

1. Lõplik otsus taotluse kohta võetakse vastu artikli 89 lõikes 2 osutatud korras.

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

Kohandused hõlmavad järgmist:

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

- igal liikmesriigil on lubatud vähemalt 28 päeva jooksul esitada komisjoni otsuse eelnõu kohta kirjalikke märkusi,
- iga liikmesriik võib kirjalikult nõuda otsuse eelnõu arutamist alalises komitees, esitades selleks üksikasjalikud põhjendused.

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

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

3. Lõikes 2 nimetatud otsus adresseeritakse asjaomastele liikmesriikidele ning tehakse teatavaks müügiloa omanikule. Liikmesriigid annavad või tühistavad müügiloa või teevad müügiloa tingimustesse muudatusi, nagu on otsuse järgimiseks vaja, 30 päeva jooksul pärast selle teatavakstegemist. Nad teatavad sellest komisjonile ja ametile.

Artikkel 39

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

Komisjon kehtestab ametiga konsulteerides müügiloa tingimustes tehtud muudatuste läbivaatamise korra.

Kord hõlmab teatamissüsteemi või haldusmenetlusi, mis käsitlevad vähemtähtsaid muudatusi ja milles määratletakse täpselt mõiste "vähemtähtis muudatus".

Komisjon võtab selle korra vastu rakendusmäärusena artikli 89 lõikes 2 sätestatud korras.

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

Artikkel 40

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

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

Artikkel 41

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

Artikkel 42

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

2. Komisjon avaldab 1. jaanuariks 2001 üksikasjaliku ülevaate käesoleva peatükiga sätestatud korra toimimise kohta ning teeb vajaduse korral muudatusettepanekuid kõnealuse korra parandamiseks.

Nõukogu teeb asutamislepinguga ettenähtud tingimustel otsuse komisjoni ettepaneku kohta ühe aasta jooksul alates selle esitamise.

Artikkel 43

Artiklite 31-38 sätteid ei kohaldata artikli 19 lõikes 2 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

IV JAOTIS

TOOTMINE JA IMPORT

Artikkel 44

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

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

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

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

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

Artikkel 45

Tootmisloa saamiseks peab taotleja täitma vähemalt järgmisi nõudeid:

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

Taotleja esitab taotluses andmed, mis kinnitavad vastavust eespoolnimetatud nõuetele.

Artikkel 46

1. Liikmesriigi pädev asutus ei anna tootmisloa välja enne, kui tema esindajad on kontrollinud artikli 45 kohaselt esitatud andmete õigsust.

2. Tagamaks artiklis 45 nimetatud nõuete täitmist, võidakse loa andmine seada sõltuvusse teatavate kohustuste täitmisest kas loa andmise ajal või tagantjärele.

3. Luba kohaldatakse ainult taotluses kindlaksmääratud tööruumide ning kõnealuses taotluses kindlaksmääratud veterinaarravimite ja ravimvormide suhtes.

Artikkel 47

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

Artikkel 48

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

Artikkel 49

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

Artikkel 50

Tootmisloa omanikul on vähemalt järgmised kohustused:

- a) tema käsutuses peavad olema töötajad, kes vastavad asjaomases liikmesriigis tootmise ja kontrolli suhtes kehtivatele juriidilistele nõuetele;
- b) müügiiloga veterinaarravimite müük peab olema korraldatud ainult asjaomaste liikmesriikide seaduste kohaselt;
- c) tootmisloa omanik peab teatama pädevale asutusele kõigist muudatustest, mis ta kavatseb teha artikli 45 kohaselt esitatud andmetes; pädevale asutusele tuleb igal juhul viivitamata teatada artiklis 52 nimetatud asjatundja ootamatust asendamisest;
- d) tootmisloa omanik peab igal ajal võimaldama asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse esindajatele juurdepääsu oma tööruumidele;
- e) ta peab võimaldama artiklis 52 nimetatud asjatundjal täita oma kohustusi, andes eelkõige tema käsutusse kõik selleks vajalikud vahendid;
- f) tootmisloa omanik peab täitma ühenduse õigusega sätestatud ravimite tootmise hea tava põhimõtteid ja suunised;
- g) tootmisloa omanikul peab olema üksikasjalik dokumentatsioon kõigi tema poolt sihtriikide seaduste kohaselt tarnitud veterinaarravimite, sealhulgas näidiste kohta. Iga tehingu kohta, olenemata sellest, kas tehing on tasuline või mitte, peavad olema vähemalt järgmised andmed:

— kuupäev,

— veterinaarravimi nimetus,

- tarnitud kogus,
- vastuvõtja nimi ja aadress,
- partii number.

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

Artikkel 51

Artikli 50 punktis f nimetatud veterinaarravimite tootmise hea tava põhimõtted ja suunised võetakse vastu direktiiviga, mis adresseeritakse liikmesriikidele artikli 89 lõikes 2 osutatud korras.

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

Artikkel 52

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

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

Artikkel 53

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

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

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

Kui liikmesriigis on samal ajal kaks ülikoolikursust või ülikoolikursusega samaväärseks tunnistatud kursust, millest üks kestab neli ning teine kolm aastat, loetakse kolmeaastase ülikoolikursuse või sellega samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamisel välja antud diplom, tunnistus või muu ametlik kvalifikatsioonitõend esimeses lõigus nimetatud kestusenõudele vastavaks niivõrd,

kuivõrd kõnealune liikmesriik tunnistab mõlema kursuse lõpetamisel väljaantavate diplomite, tunnistuste või muude kvalifikatsiooni tõendavate ametlike dokumentide samaväärsust.

Kursus hõlmab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

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

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

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

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

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

Artikkel 54

1. Isikul, kes direktiivi 81/851/EMÜ kohaldamise alguskuupäeval liikmesriigis täidab artiklis 52 nimetatud isiku ülesandeid, ilma

et ta vastaks artiklis 53 ettenähtud tingimustele, on õigus jätkata sama tegevust asjaomases liikmesriigis.

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

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

Artikkel 55

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

- a) veterinaarravimi tootmisel asjaomases liikmesriigis on iga veterinaarravimi partii toodetud ja kontrollitud vastavalt kõnealuses liikmesriigis kehtivatele seadustele ning müügi loa nõuete kohaselt;
- b) kolmandatest riikidest tulevate veterinaarravimite puhul on igale tootepartiile tehtud importivas liikmesriigis täielik kvalitatiivne analüüs, vähemalt kõigi toimeainete kvantitatiivne analüüs ning kõik katsed ja kontrollimised, mis on vajalikud veterinaarravimi müügi loa nõuetele vastava kvaliteedi tagamiseks.

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

2. Kui on tegemist kolmandast riigist imporditud veterinaarravimitega ning kui ühenduse ja ekspordiriigi vahel on sõlmitud

kokkulepe, mis tagab, et veterinaarravimi tootja rakendab ühenduses kehtivate tavadega vähemalt samaväärseid häid tootmistavasid ning et ekspordiriigis on tehtud lõike 1 esimese lõigu punktis b) nimetatud kontrollimised, võidakse asjatundja vabastada kõnealuste kontrollimiste kohustusest.

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

Artikkel 56

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

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

Artikkel 57

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

V JAOTIS

MÄRGISTAMINE JA PAKENDIVAHELEHT

Artikkel 58

1. Ravimi pakendile ja välispakendile märgitakse loetavate tähtedega järgmine teave, mis vastab artikli 12 ning artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatud andmetele ja dokumentidele ning on pädevate asutuste poolt kinnitatud:

- a) veterinaarravimi nimetus, mis võib olla margitoote nimi või mittekaubanduslik nimetus koos kaubamärgi või tootja nimega või teaduslik nimetus või valem koos kaubamärgi või tootja nimega või ilma.

Kui ainult ühte toimeainet sisaldava ravimi erinimetus on margitoote nimi, peab sellele olema loetavate tähtedega lisatud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud mittekaubanduslik nimetus, kui selline nimetus on olemas, või kui see puudub, siis tavaline mittekaubanduslik nimetus;

- b) andmed toimeainete kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise kohta doosiühiku või konkreetse ruumala või massi kohta olevalt annustamise viisist, kusjuures kasutatakse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud mittekaubanduslikke nimetusi, kui sellised nimetused on olemas, või kui need puuduvad, siis tavalisi mittekaubanduslikke nimetusi;
- c) tootja partii number;
- d) müügiloa number;
- e) müügiloa omaniku ning, kui see ei ole tootja, siis ka tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht või registreeritud tegevuskoht;
- f) loomaliigid, kellele veterinaarravim on mõeldud; manustamisviis ja -tee;
- g) toiduloomadele manustatava veterinaarravimi puhul keeluaeg, isegi kui see võrdub nulliga;
- h) kõlblikkusaeg, lihtsas ja arusaadavas keeles;
- i) eriettevaatusabinõud ladustamisel, kui need on olemas;
- j) eriettevaatusabinõud kasutamata ravimite või ravimijäätmete kõrvaldamisel, kui see on vajalik;
- k) artikli 26 lõike 1 kohaselt nõutavad andmed, kui need on olemas;
- l) mäрге "üksnes veterinaarseks kasutamiseks".

2. Ravimvormi ning sisalduse preparaadi massina, mahuna ja dooside arvuna võib märkida ka ainult välispakendile.

3. I lisa 1. osa punkti A sätteid, niivõrd kui võrd need käsitlevad veterinaarravimi toimeaine kvantitatiivset ja kvalitatiivset sisaldust, kohaldatakse lõike 1 punktis b ettenähtud andmete suhtes.

4. Lõike 1 punktides f–l nimetatud andmed märgitakse ravimi pakendile selle riigi keeles või keeltes, mille turule ravim lastakse.

Artikkel 59

1. Ampullide puhul märgitakse artikli 58 lõike 1 esimeses lõigus loetletud andmed välispakendile. Pakendile tuleb siiski märkida järgmised andmed:

- veterinaarravimi nimetus,
- toimeainete kogus,
- manustamistee,

— tootja partii number,

— kõlblikkusaeg,

— mäрге "üksnes veterinaarseks kasutamiseks".

2. Väikeste ravimipakendite (v.a ampullid) puhul, mis sisaldavad ühe doosi ravimit ning millele ei ole lõikes 1 mainitud andmeid võimalik märkida, kohaldatakse artikli 58 lõigete 1, 2 ja 3 nõudeid ainult välispakendi suhtes.

3. Lõike 1 kolmandas ja kuuendas taandes mainitud andmed märgitakse ravimi välis- ja sisepakendile selle riigi keeles või keeltes, mille turule ravim lastakse.

Artikkel 60

Välispakendi puudumise korral märgitakse kõik andmed, mis peaksid välispakendil artiklite 58 ja 59 kohaselt olema, sisepakendile.

Artikkel 61

1. Pakendivahelaht veterinaarravimi pakendis on kohustuslik juhul, kui kogu käesolevas artiklis ettenähtud teavet ei saa märkida sise- ega välispakendile. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et pakendivahelaht vastab üksnes sellele veterinaarravimile, mille juurde see on pandud. Pakendivahelaht on selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, mille turule ravim lastakse.

2. Pakendivahelaht on vähemalt järgmine teave, mis vastab artikli 12 ning artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatud andmetele ja dokumentidele ning on pädevate asutuste poolt kinnitatud:

a) müügiloa omaniku ning, kui see ei ole tootja, siis ka tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht või registreeritud tegevuskoht;

b) veterinaarravimi nimetus ja andmed ravimi toimeainete kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise kohta.

Kasutatakse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvahelisi mittekaubanduslikke nimetusi, kui need on olemas;

c) näidustused;

d) vastunäidustused ja kõrvaltoimed, kui võrd need andmed on vajalikud veterinaarravimi kasutamisel;

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

3. Lõikes 2 nimetatud andmed peavad olema selle riigi keeles või keeltes, mille turule ravim lastakse. Muu teave esitatakse nimetatud andmetest selgesti eraldi.

Artikkel 62

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

Artikkel 63

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

Artikkel 64

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

2. Lisaks kergesti loetavatele sõnadele "kinnitatud näidustusteta homöopaatiline veterinaarravim" on artikli 17 lõikes 1 nimetatud homöopaatilise veterinaarravimi etiketil ning vajaduse korral pakendivahelehel üksnes järgmine teave:

- algmaterjali või algmaterjalide teaduslik nimetus, millele on lisatud lahendusaste, kusjuures kasutatakse farmakopöa sümboleid vastavalt artikli 1 punktile 8,
- müügiloa omaniku ning vajaduse korral ka tootja nimi ja aadress,

— manustamisviis ning vajaduse korral manustamistee,

— kõlblikkusaeg selgesti ja täpselt (kuu, aasta),

— ravimvorm,

— müügipakendi sisu,

— eriettevaatusabinõud ladustamisel, kui need on olemas,

— sihtliigid,

— erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik,

— tootja partii number,

— registrinumber.

VI JAGU

VETERINAARRAVIMITE HOIDMINE, HULGIMÜÜK NING APTEEGIST VÄLJASTAMINE

Artikkel 65

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikkel 66

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

2. Kõik isikud, kellel on lõike 1 alusel lubatud müüa veterinaarravimeid, on kohustatud pidama üksikasjalikku arvestust. Iga saabumis- või lähetamistehingu kohta peavad olema vähemalt järgmised andmed:

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

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

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

3. Liikmesriigid võivad piirata lõikes 2 nimetatud üksikasjaliku dokumenteerimisega seotud nõuete hulka. Kuid kõnealuseid nõudeid tuleb alati kohaldada veterinaarravimite suhtes, mis on mõeldud manustamiseks toiduloomadele ning kättesaadavad ainult veterinaararsti retsepti alusel, ning veterinaarravimite suhtes, mille puhul tuleb kinni pidada keeluajast.

4. Liikmesriigid teevad hiljemalt 1. jaanuaril 1992 komisjonile teatavaks retseptita kättesaadavate veterinaarravimite loetelu.

Olles tutvunud liikmesriikidelt saadud teatisega, selgitab komisjon välja vajaduse teha ettepanekuid selliste ravimite ühenduse loetelu koostamiseks.

Artikkel 67

Ilma et see piiraks veterinaarravimite väljastamist käsitlevate rangete ühenduse või siseriiklike eeskirjade kohaldamist ning selleks, et kaitsta inimeste ja loomade tervist, nõutakse järgmiste veterinaarravimite väljastamisel retsepti:

- a) ravimid, mille puhul kehtivad ametlikud tarnimis- või kasutuspiirangud:
 - piirangud, mis tulenevad narkootilisi ja psühhotroopseid aineid käsitlevate ÜRO asjakohaste konventsioonide rakendamisest,
 - veterinaarravimite kasutamise piirangud, mis tulenevad ühenduse õigusest;
- b) ravimid, mille puhul peab veterinaararst kasutama eriettevaatusabinõusid, et vältida asjatut riski:
 - sihtliikidele,
 - ravimeid loomale manustavale isikule,
 - tarbijale, kes kasutab toitu, mis on saadud loomalt, kellele on manustatud ravimit,
 - keskkonnale;
- c) eelnevat täpset diagnoosi vajava ravi või haiguslike protsesside puhul kasutatavad ravimid või ravimid, mille kasutamisel võib tekkida hilisemat diagnoosimist ja ravi takistav või segav toime;
- d) loomadele mõeldud ekstemporaalsed ravimid.

Peale selle nõutakse retsepti uute veterinaarravimite puhul, mis sisaldavad sellist toimeainet, mida on veterinaarravimis lubatud kasutada vähem kui viis aastat, kui pädevad asutused ei jõua taotleja esitatud teabe ja andmete ning veterinaarravimi praktilise kasutamise kaudu saadud kogemuste põhjal veendumusele, et ükski esimese lõigu punktides a–d nimetatud kriteeriumidest ei kehti.

Artikkel 68

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et anaboolsete, antibakteriaalsete, parasiitidevastaste, põletikuvastaste, hormonaalsete või psühhotroopsete omadustega veterinaarravimeid või veterinaarravimitena kasutatavaid aineid valdavad või kontrollivad ainult isikud, kes on selleks oma riigi kehtivate seaduste alusel volitatud.

2. Liikmesriigid peavad arvestust tootjate ja diilerite üle, kellel on luba hoida oma valduses toimeaineid, mida võib kasutada lõikes 1 nimetatud omadustega veterinaarravimite tootmisel. Sellised isikud peavad säilitama kõik üksikasjalikud andmed tehingute kohta

ainetega, mida võib kasutada veterinaarravimite tootmisel, ning hoidma need andmed pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavatena vähemalt kolme aasta jooksul.

3. Kõik lõikes 1 nimetatud ainete loetelus tehtud muudatused võetakse vastu artikli 89 lõikes 2 sätestatud korras.

Artikkel 69

Liikmesriigid tagavad, et toiduloomade omanikud või pidajad saavad tõendada artiklis 68 sätestatud aineid sisaldavate veterinaarravimite ostmist, valdamist ja manustamist; liikmesriigid võivad seda kohustust laiendada muudele veterinaarravimitele.

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

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

Artikkel 70

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

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

keeluajast peetakse kinni, välja arvatud juhul, kui on põhjust eeldada, et ta peaks teadma, et vastavalt kõnealusele veterinaarpraksise heale tavale oleks tulnud määrata pikem keelu-aeg;

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

Artikkel 71

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

- a) ravimi manustamine loomale on vastuolus loomahaiguste diagnoosimise, tõrje või likvideerimise riikliku programmi rakendamise või tekitab raskusi tõendamisel, et elusloomad või toiduained või muud tooted, mis on saadud loomadelt, kellele on ravimit manustatud, ei ole nakatud;
 - b) haigust, mille suhtes ravim peab immuunsuse tekitama, kõnealusel territooriumil üldiselt ei esine.
2. Liikmesriikide pädevad asutused teatavad komisjonile kõigist lõike 1 sätete kohaldamise juhtudest.

VII JAOTIS

RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE

Artikkel 72

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

2. Liikmesriigid võivad kehtestada veterinaararstidele ja muudele tervishoiuspetsialistidele täpsemaid nõudeid seoses oodatavatest rasketest või ootamatutest kõrvaltoimetest ning inimesel avalduvatest kõrvaltoimetest teatamisega, eelkõige juhul, kui selline teatamine on üks müügiloa andmise tingimustest.

Artikkel 73

Selleks et tagada vajalike reguleerivate otsuste vastuvõtmine ühenduses lubatud veterinaarravimite kohta ning arvesse võttes veterinaarravimite tavapärase kasutustingimustes ilmnevate oodatavate kõrvaltoimete kohta saadud teavet, seavad liikmesriigid sisse ravimiohutuse järelevalvesüsteemi. Süsteemi kasutatakse veterinaarravimite järelevalve alase kasuliku teabe kogumiseks, võttes eriti arvesse loomadel ja inimesel avalduvaid kõrvaltoimeid veterinaarravimite kasutamisel, ning kõnealuse teabe teaduslikuks hindamiseks.

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

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

Artikkel 74

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

Asjatundja vastutab:

- a) sellise süsteemi loomise ja säilitamise eest, mis tagab asutuse personalile ja ravimiesindajatele oodatavate kõrvaltoimete kohta antud teabe kogumise ja võrdlemise viisil, mis võimaldab seda teavet kasutada vähemalt ühes ühenduse punktis;
- b) artiklis 75 nimetatud aruannete koostamise eest pädevatele asutustele nende poolt ettenähtud vormis ning artikli 77 lõikes 1 nimetatud suuniste kohaselt;
- c) ammendava ja kiire vastuse eest pädevate asutuste igale taotlusele saada vajalikku lisateavet veterinaarravimi kasulikkuse ja

ohtude hindamiseks, sealhulgas teavet asjaomase veterinaarravimi läbimüügi mahu või retseptide hulga kohta;

- d) muu vajaliku teabe andmise eest pädevatele asutustele veterinaarravimi kasulikkuse ja ohtude hindamiseks, sealhulgas asjakohase teabe andmise eest turustamisele järgnevat järelevalveuringute kohta.

Artikkel 75

1. Müügiloa omanik on kohustatud säilitama üksikasjalikud andmed kõikide ühenduses või mõnes kolmandas riigis ilmnevate oodatavate kõrvaltoimete kohta.

2. Müügiloa omanik on kohustatud registreerima kõik veterinaarravimi kasutamise seotud oodatavad rasked kõrvaltoimed ning inimesel avalduvad kõrvaltoimed, mille teadmist võib tema puhul põhjendatult eeldada või millest on talle teatatud, ning viivitamata, kuid hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast teabe saamist, teatama nendest selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil kõrvaltoime ilmnes.

3. Müügiloa omanik tagab, et kolmanda riigi territooriumil ilmnevatest oodatavatest rasketest kõrvaltoimetest ning inimesel avalduvatest ootamatutest kõrvaltoimetest teatatakse artikli 77 lõikes 1 nimetatud suuniste kohaselt viivitamata, kuid hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast teabe saamist ning viisil, mis teeks kõnealuse teabe kättesaadavaks ametile ning veterinaarravimi loa väljaandnud liikmesriigi/liikmesriikide pädevatele asutustele.

4. Veterinaarravimite puhul, mis loetakse direktiivi 87/22/EMÜ reguleerimisalasse kuuluvaks või mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklitega 21 ja 22 ning artikli 32 lõikega 4 ettenähtud vastastikuse tunnustamise korda, samuti veterinaarravimite puhul, mille puhul on viidatud käesoleva direktiivi artiklitega 36, 37 ja 38 ettenähtud menetlustele, peab müügiloa omanik lisaks tagama, et kõik ühenduses ilmnevad oodatavad rasked kõrvaltoimed ning inimesel avalduvad kõrvaltoimed tehakse teatavaks referentliikmesriigi või referentliikmesriigi nimel tegutseva pädeva asutusega kokkulepitud vormingus ja sagedusega, ning viisil, mis muudab kõnealuse teabe referentliikmesriigile kättesaadavaks.

5. Kui müügiloa andmisel ei ole kehtestatud muid nõudeid, esitatakse kõrvaltoimete seotud andmed perioodiliste ohutusaruannetena kas pädevate asutuste taotluse korral kohe või järgmisel viisil: esimese kahe aasta jooksul pärast müügiloa andmist iga kuue kuu järel, järgmise kahe aasta jooksul üks kord aastas

ning loa esimesepikendamise ajal. Seejärel esitatakse perioodilisedajakohastatud ohutusaruanded koos loa uuendamistaotlusega iga viie aasta järel. Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded sisaldavad teaduslikku hinnangut veterinaarravimi kasulikkuse ja ohtude kohta.

6. Müügiloa omanik võib pärast müügiloa andmist vajaduse korral nõuda käesolevas artiklis nimetatud tähtaegade muutmist komisjoni määrusega (EÜ) nr 541/95 ⁽¹⁾ ettenähtud korras.

Artikkel 76

1. Amet loob liikmesriikide ja komisjoniga koostöös andmetöötlusvõrgu, et võimaldada ühenduses turustatavate ravimite ohutuse järelevalve alast teabevahetust.

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

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

Artikkel 77

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

Suunistes avaldatakse Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 9. köites, kusjuures võetakse arvesse rahvusvahelist ühtlustamist ravimiohutuse järelevalve valdkonnas.

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

⁽¹⁾ EÜT L 55, 11.3.1995, lk 7. Määrust on muudetud määrusega (EÜ) nr 1146/98 (EÜT L 159, 3.6.1998, lk 31).

Artikkel 78

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

2. Kiireloomulistel juhtudel võib asjaomane liikmesriik veterinaarravimi müügiloa peatada, tingimusel et ametile, komisjonile ja teistele liikmesriikidele teatatakse sellest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

Artikkel 79

Kõik artiklite 72–78 sätete ajakohastamiseks vajalikud muudatused, mis tehakse teaduse ja tehnika arengut arvestades, võetakse vastu artikli 89 lõikes 2 sätestatud korras.

VIII JAOTIS

JÄRELEVALVE JA SANKTSIOONID

Artikkel 80

1. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus tagab korduva inspekteerimise abil veterinaarravimiga seotud juriidiliste nõuete täitmise.

Inspekteerimisi teevad pädevate asutuste volitatud esindajad, kellel on järgmised õigused:

- inspekteerida tootmis- või kaubandusettevõtteid ning laboreid, mis on tootmisloa omanikult saanud ülesande teha artikli 24 kohaselt kontrollkatseid;
- võtta proove;
- tutvuda inspekteerimise eesmärgiga seotud dokumentidega, kui liikmesriikides 9. oktoobril 1981. aastal kehtivatest sätetest kõnealuste volituste piiramise kohta valmistusviisi kirjeldamise osas ei tulene teisiti.

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

3. Pädevat asutust esindavad ametiisikud kannavad pärast iga esimeses lõigus mainitud inspekteerimist ette, kas tootja täidab artiklis 51 nimetatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid. Aktide sisu tehakse inspekteeritava tootjale teatavaks.

Artikkel 81

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

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

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

Artikkel 82

1. Liikmesriik võib pidada vajalikuks nõuda, et immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloo omanik esitab pakkimata materjali ja/või veterinaarravimi partiidest võetud proovid kontrollimiseks riiklikule või selleks määratud laborile enne ravimi turulelaskmist.

Juhul kui partii on toodetud teises liikmesriigis ning kui teise liikmesriigi pädev asutus on kõnealust partiid kontrollinud ja tunnistanud selle kinnitatud siseriiklikele spetsifikaatidele vastavaks, võib sellist kontrollimist teha ainult pärast tutvumist kõnealuse partii kontrollaktidega, pärast komisjonile teatamist ning juhul, kui kontrollimine on õigustatud kahe asjaomase liikmesriigi veterinaaringimuste erinevuse tõttu.

2. Liikmesriigid tagavad, et kõik sellised kontrollimised tehakse 60 päeva jooksul alates proovide saamisest, kui komisjonile ei ole teatatud, et analüüside tegemiseks on vaja pikemat tähtaega. Müügiloo omanikule tehakse kontrollimise tulemused teatavaks sama ajavahemiku jooksul.

3. Liikmesriigid teevad enne 1. jaanuari 1992 komisjonile teatavaks immunoloogilised veterinaarravimid, mille suhtes kohaldatakse enne turulelaskmist kohustuslikku ametlikku kontrollimist.

Artikkel 83

1. Liikmesriikide pädevad asutused peatavad või tühistavad müügiloo, kui selgub, et:

- a) veterinaarravim on loa taotlemise ajal või hiljem sedastatud kasutamistingimustes kahjulik;
- b) veterinaarravimil puudub ravitoime loomaliikide puhul, kellele ravi on mõeldud;
- c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule;
- d) soovitatud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et toiduained, mis on saadud loomalt, kellele on ravimit manustatud, ei sisalda jääke, mis võiksid olla ohtlikud tarbija tervisele;
- e) veterinaarravimit pakutakse müüa kasutamiseks otstarbel, mis on ühenduse teiste normidega keelatud.

Ühenduse eeskirjade vastuvõtmiseni võivad pädevad asutused siiski keelduda veterinaarravimile müügiloo andmisest, kui sellist meetet on vaja rahvatervise või tarbija või loomade tervise kaitseks;

- f) taotlusdokumentides artikli 12, artikli 13 lõike 1 ning artikli 27 kohaselt antud teave ei ole õige;
- g) artikli 81 lõikes 1 nimetatud kontrollkatsed on tegemata;
- h) artikli 26 lõikes 2 nimetatud kohustus on täitmata.

2. Loa võib peatada või tühistada, kui tehakse kindlaks, et:

- a) artiklis 12 ja artikli 13 lõikes 1 sätestatud taotlust täiendavates andmetes ei ole tehtud artikli 27 lõigete 1 ja 5 kohaseid muudatusi;
- b) artikli 27 lõikes 3 nimetatud uut teavet ei ole pädevatele asutustele teatavaks tehtud.

Artikkel 84

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

- a) tehakse kindlaks, et veterinaarravim on ohtlik loa taotlemise ajal või hiljem artikli 27 lõike 5 kohaselt sedastatud kasutamistingimustes;
- b) veterinaarravimil puudub ravitoime loomaliikide puhul, kellele ravi oli mõeldud;
- c) veterinaarravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule;

- d) soovitatud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et toiduained, mis on saadud loomalt, kellele on ravimit manustatud, ei sisalda jääke, mis võiksid olla ohtlikud tarbija tervisele;
- e) artikli 81 lõikes 1 nimetatud kontrollkatsed on tegemata või mõni muu artikli 44 lõikes 1 nimetatud tootmisloa andmisega seotud kohustus on täitmata.

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

Artikkel 85

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

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

Artikkel 86

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse ka homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

Artikkel 87

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

IX JAOTIS

ALALINE KOMITEE

Artikkel 88

Muudatused, mis on vajalikud I lisa kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga, võetakse vastu artikli 89 lõikes 2 sätestatud korras.

Artikkel 89

1. Komisjoni abistab veterinaarravimisektoris tehniliste kaubandustöket kõrvaldamist käsitlevate direktiivide tehnika arengule kohandamise alaline komitee (edaspidi "alaline komitee").

2. Viitamisel käesolevale lõikele kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 5 ja 7, võttes arvesse nimetatud otsuse artikli 8 sätteid.

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

3. Alaline komitee võtab vastu oma töökorra.

X JAOTIS

ÜLDSÄTTED

Artikkel 90

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et asjaomased pädevad asutused teevad üksteisele teatavaks asjakohase teabe, eelkõige teabe seoses tootmis- või müügiloo saamiseks ettenähtud nõuete täitmisega.

Liikmesriigid edastavad põhjendatud taotluse korral artikli 80 lõikes 3 nimetatud aruanded viivitamata teise liikmesriigi pädevatele asutustele. Kui aruanded saanud liikmesriik on pärast nendega tutvumist arvamusel, et ei saa aruande koostanud liikmesriigi pädeva asutuse tehtud järeldusi aktsepteerida, teatab ta asjaomastele pädevatele asutustele oma põhjendused ning võib nõuda täiendavat teavet. Asjaomased liikmesriigid püüavad kokkuleppele jõuda. Vajaduse korral, kui esineb tõsisid erimeelsusi, võib üks asjaomastest liikmesriikidest sellest komisjonile teatada.

Artikkel 91

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

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

3. Liikmesriigid tagavad, et lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmetega seotud asjakohane teave, mis võib mõjutada tervisekaitset kolmandates riikides, tehakse viivitamatuteatavaks asjaomastele

rahvusvahelistele organisatsioonidele, kusjuures teatise koopia saadetakse ametile.

Artikkel 92

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

Artikkel 93

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

- a) võtavad arvesse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kehtivaid halduskokkuleppeid;
 - b) esitavad ekspordiks mõeldud ning nende territooriumil juba loa saanud veterinaarravimite kohta artikli 25 kohaselt kinnitatud ravimpreparaadi omaduste kokkuvõtte või, kui see puudub, samaväärse dokumendi.
2. Kui tootjal ei ole ravimi turuleviimise luba, esitab ta esimeses lõigus nimetatud tõendi väljaandmise eest vastutavatele asutustele kõnealuse loa puudumist selgitava avalduse.

Artikkel 94

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

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

Liikmesriigid avaldavad müügilubade andmise ja tühistamise otsused oma ametlikus väljaandes.

Artikkel 95

Liikmesriigid keelavad katseloomadelt saadavate toiduainete kasutamise, kui ühendus ei ole kindlaks määranud jääkide piirnorme määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohaselt ega kehtestanud vajalikku keeluaega tagamaks, et toiduainetes ei ületata kõnealust piirnormi.

XI JAOTIS

LÕPPSÄTTED

Artikkel 96

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

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

Artikkel 97

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

Artikkel 98

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 6. november 2001

Euroopa Parlamendi nimel

president

N. FONTAINE

Nõukogu nimel

eesistuja

D. REYNDERS

I LISA

VETERINAARRAVIMITE ANALÜÜTILISTE, PREKLIINILISTE JA KLIINILISTE NING OHUTUSTESTIDE NÕUDED JA PROTOKOLLID

SISSEJUHATUS

Andmed ja dokumendid, mis artikli 12 ning artikli 13 lõike 1 kohaselt lisatakse müügiloataotlusele, esitatakse käesolevas lisas sätestatud nõuete kohaselt ning arvesse võttes juhendit, mis sisaldub "Teadaandes veterinaarravimite müügiloa taotlejatele Euroopa Ühenduse liikmesriikides", mille komisjon on avaldanud "Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade" V köites "Veterinaarravimid".

Taotlejad võtavad müügiloataotluse toimiku koostamisel arvesse ühenduse suunised veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta, mille komisjon on avaldanud "Euroopa Ühenduse ravimieeskirjades".

Taotluses esitatakse kogu asjaomase ravimi hindamiseks vajalik teave olenemata sellest, kas see on ravimi seisukohast soodne või ebasoodne. Eelkõige esitatakse kõik asjakohased andmed veterinaarravimi mittetäielike või katkestatud testide või uuringute kohta. Peale selle esitatakse pärast müügiloa andmist viivitamata pädevale asutusele kogu kasulikkuse/ohu hindamiseks vajalik teave, mida taotluse algeksemplar ei sisaldanud.

Liikmesriigid tagavad, et kõik loomkatsed tehakse vastavalt nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiivile 86/609/EMÜ katsetes ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitset käsitlevate liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta. ⁽¹⁾

Käesoleva lisa I jaotise sätteid kohaldatakse veterinaarravimite suhtes, mis ei ole immunoloogilised veterinaarravimid.

Käesoleva lisa II jaotise sätteid kohaldatakse immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes.

I JAOTIS

Nõuded seoses muude veterinaarravimitega peale immunoloogiliste veterinaarravimite

I. OSA

Toimiku kokkuvõte

A. HALDUSANDMED

Taotletava veterinaarravimi identifitseerimiseks esitatakse nimetus ja toimeaine(te) nimetus(ed), toimeaine kogus ja ravimvorm, manustamisviis ja -tee ning ravimi lõpliku müügipakendi kirjeldus.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmisetappide toimumiskohad (sh valmistoote ja toimeainete(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

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

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

B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Taotleja esitab käesoleva direktiivi artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

⁽¹⁾ EÜT L 358, 18.12.1986, lk 1.

Peale selle esitab taotleja ühe või mitu veterinaarravimi müügipakendi näidist või maketti ning pakendivahelehe, kui see on vajalik.

C. EKSPERTIISIAKTID

Artikli 15 lõigete 2 ja 3 kohaselt tuleb esitada analüütiliste, farmakoloogilis-toksikoloogiliste, ravimijääkide ja kliiniliste uuringute dokumentide ekspertiisiaktid.

Iga ekspertiisiakt sisaldab erinevate käesoleva direktiivi kohaselt tehtud testide ja/või uuringute kriitilist hinnangut ning toob esile kõik hindamise seisukohast olulised andmed. Ekspert esitab oma arvamuse asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse tagatiste piisavuse kohta. Faktilisest kokkuvõttest ei piisa.

Kõigist olulistest andmetest tehakse kokkuvõtte ekspertiisiakti lisa, võimaluse korral tabelina või graafiliselt. Ekspertiisiaktis ja kokkuvõtetes on täpsed ristviited põhidokumentides sisalduvale teabele.

Iga ekspertiisiakti koostajaks on nõuetekohase kvalifikatsiooni ja kogemustega isik. Ekspert allkirjastab akti ja märgib sellele kuupäeva ning aktile lisatakse lühiaandmed eksperdi hariduse, väljaõppe ja erialase töökogemuse kohta. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

2. OSA

Muude kui immunoloogiliste veterinaarravimite analüütilised (füüsikaliskemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) testid

Kõik katsemenetlused vastavad oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning on valideeritud; esitatakse valideerimise tulemused.

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

A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile c müügiiloatolusele lisada, esitatakse järgmistele nõuete kohaselt.

1. Kvalitatiivsed andmed

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

- toimeaine(d),
- abiainetes koostisosa(d), olenemata liigist või kogusest, kaasa arvatud värvained, konservandid, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid jne,
- suu kaudu või muul viisil loomadele manustamiseks mõeldud ravimi kattekomponendid: kapslid, želatiinikapslid jne.

Kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning ravimi kasutamise- või manustamisvahendi kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

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

- Euroopa farmakopöasse või seal puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: kõnealuse monograafia põhinitetus koos viitega asjaomasele farmakopöale,

- muude ainete puhul: Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) poolt soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, millega võib kaasned a teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta ainete puhul kirjeldus, milles selgitatakse, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,
- värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimiteks lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta. ⁽¹⁾

3. Kvantitatiivsed andmed

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

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

Võimaluse korral esitatakse bioloogiline aktiivsus massi- või ruumalaühikute kohta.

Kõnealust teavet täiendatakse järgmiste andmetega:

- süstitavate preparaate puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tootepakendis, võttes arvesse preparaadi kasutatavat mahtu vajaduse korral pärast selle lähteoleku taastamist,
 - tilkadena manustatavate ravimite puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv preparaadi 1 ml või 1 g vastavas koguses,
 - mõõdetud kogustes manustatavate siirupite, emulsioonide, granuleeritud preparaate ja muude ravimvormide puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv mõõdetud koguse kohta.
- 3.2. Ühendite või derivaatidena esinevaid toimeaineid kirjeldatakse kvantitatiivselt nende üldmassi või molekuli aktiivse osa või aktiivsete osade massi kaudu, kui see on vajalik või asjakohane.
- 3.3. Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, väljendatakse süstemaatiliselt toimeaine kvantitatiivseid andmeid molekuli aktiivse osa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

4. Farmatseutiline arendustöö

Esitatakse selgitus koostise, komponentide ja pakendi valiku ning abiainet eeldatava toime kohta valmistootes. Selgitusele lisatakse farmatseutilise arendustöö alased teaduslikud andmed. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega.

B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

Artikli 12 lõike 3 punkti d kohasele müügilooatolusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav kokkuvõtlik ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides etteaimamatuid muutusi,
- pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoot e ühtaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,
- tegelik tootmise relement koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, kusjuures abiained võib esitada ligikaudsetes kogustes, niivõrd kui see on ravimvormi puhul vajalik; teave kõigi ainete kohta, mis võivad tootmise käigus kaduda; ravimisse liias lisatud koostisainete kogused ja nende põhjendus,

⁽¹⁾ EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18. Direktiivi on viimati muudetud 1985. aasta ühinemisaktiga.

- andmed valmistamisetappide kohta, mille jooksul võetakse proove valmistamise käigus tehtavateks kontrollkatseteks, kui muud andmed taotlust täiendavates dokumentides näitavad, et sellised katsed on vajalikud valmistootede kvaliteedi kontrollimiseks,
- eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohalt äärmiselt vajalik,
- steriilsete ravimite puhul andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

C. LÄHTEAINETE KONTROLLIMINE

1. Käesolevas lõikes tähendab mõiste "lähteained" kõiki ravimi komponente ning vajaduse korral ravimi pakendit, nagu on osutatud A jao punktis 1.

Kui toimeaine:

- ei ole kantud Euroopa farmakopöasse ega liikmesriigi farmakopöasse,
- on kantud Euroopa farmakopöasse või liikmesriigi farmakopöasse, kuid selle valmistamisviisi tõttu võib alles jääda lisandeid, mida farmakopöa monograafias ei mainita ning monograafiast ei piisa toimeaine kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks,

ning selle tootmisega tegeleb muu isik kui taotleja, siis võib taotleja võtta meetmed tagamaks, et toimeaine tootja toimetab valmistamisviisi, valmistamise ajal tehtud kvaliteedikontrolli ning valideerimisprotsessi üksik- asjaliku kirjelduse vahetult pädevatele asutustele. Sellisel juhul esitab tootja siiski taotlejale kõik andmed, mida taotleja võib ravimi eest vastutuse võtmisel vajada. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimi- partiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellise muudatuse taotlust täiendavad dokumendid ja andmed toimetatakse pädevatele asutustele.

Andmed ja dokumendid, mis esitatakse koos artikli 12 lõike 3 punktide i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohase müügilooatolusega, peavad sisaldama kõigi kasutatud komponentide kvaliteedikontrolli tulemusi, seal hulgas elkoige partiide toimeainete suhtes tehtud analüüsi tulemusi. Need esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

1.1. Farmakopöas loetletud lähteained

Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles sisalduvate ainete suhtes.

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

Komponendid, mis vastavad Euroopa või mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, loetakse piisavalt vastavateks artikli 12 lõike 3 punktile i. Sellisel juhul võib analüüsimeetodite kirjelduse asendada täpse viitega kõnealusele farmakopöale.

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirnormid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus.

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

Kõigi lähteainepartiide korralised testid peavad vastama müügilooatoluses esitatud nõuetele. Muude testide korral peale farmakopöas mainitute tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuses farmakopöas esitatud kvaliteedinõuetele.

Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloo omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone.

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

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

1.2. Farmakopöas loetlemata lähteained

Farmakopöas loetlemata komponente kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- a) aine nimetus vastavalt A jao punkti 2 nõuetele, millele lisatakse kõik kaubanduslikud või teaduslikud nimetused;
- b) aine määratlus analoogselt Euroopa farmakopöas esitatud määratlusega, millele lisatakse kõik selgitavad tõendusmaterjalid, eelkõige vajaduse korral molekulaarstruktuuri käsitlevad materjalid; määratlusele tuleb lisada sünteesimeetodi asjakohane kirjeldus. Ainult valmistamisviisi kaudu kirjeldatavate ainete kirjeldus peab olema piisavalt üksikasjalik, et see iseloomustaks nii koostiselt kui toime poolest püsivat ainet;
- c) identifitseerimisviise võib kirjeldada aine valmistamisel kasutatud täielike meetodite vormis ning regulaarsete testide vormis;
- d) puhtustestide kirjeldamisel võetakse arvesse eeldatavate lisandite, eelkõige võimaliku kahjuliku toimega lisandite kogusisaldust ning vajaduse korral selliste lisandite kogusisaldust, mis võivad taotluses viidatud ainete kombinatsioonide puhul kahjustada ravimi stabiilsust või analüüsitulemusi;
- e) taimsete või loomsete kompleksainetega seoses tuleb vahet teha juhtudel, mil sagedasti esineva farmakoloogilise toime tõttu on vaja aine põhikomponente keemiliselt, füüsikaliselt või bioloogiliselt kontrollida, ning juhtudel, mil ained sisaldavad üht või mitut samalaadse toimega põhianete rühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimetodit;
- f) loomse päritoluga ainete kasutamise korral kirjeldatakse meetmeid, mis tagavad potentsiaalsete nakkusetekitajate puudumise;
- g) esitatakse kõik eriettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud lähteaine ladustamisel, ning vajaduse korral maksimaalne ladustamisaeg enne uute testide tegemist.

1.3. Füüsikalised ja keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust

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

- kristallilisus ning lahustuvuskoeffitsiendid,
- osakeste suurus, vajaduse korral pärast peenestamist,
- solvateerumisaste,
- õli/vee jaotustegur. ⁽¹⁾

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

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

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

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

⁽¹⁾ Pädevad asutused võivad nõuda ka pK/pH väärtusi, kui nad peavad sellist teavet oluliseks.

- 2.2. Seennematerjali, rakupanku, seerumisegusid ja muid bioloogilise päritoluga aineid ning võimaluse korral nende lähteaineid kontrollitakse juhuslike ainete suhtes.

Kui potentsiaalsete juhuslike nakkusetekitajate esinemist ei saa vältida, kasutatakse ainet ainult juhul, kui täiendav töötlemine tagab nakkusetekitajate kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise, ning see valideeritakse.

D. ERIMEETMED, MILLE ABIL HOITAKSE ÄRA LOOMADE SPONGIOOSSE ENTSEFALOPAATIA EDASIKAN-
DUMINE

Taotleja peab tõendama, et veterinaarravimit toodetakse kooskõlas "Juhistega loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidega, mille Euroopa Komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 7. köites.

E. KONTROLLKATSEDE VALMISTAMISPROTSESSI VAHEETAPIDEL

Andmed ja dokumendid, mis esitatakse artikli 12 lõike 3 punktide i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt koos müügi-
loataotlusega, peavad sisaldama andmeid ravimi kontrollkatsete kohta, mida võib teha valmistamisprotsessi vahe-
etapil tehniliste karakteristikute ja valmistamisprotsessi nõuetele vastavuse tagamiseks.

Kõnealused katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepa-
neku sellise analüütilise meetodi kasutamiseks valmistoote kontrollimisel, mille kohaselt ei analüüsita kõiki toime-
aineid (või kõiki abikomponente, kui nende suhtes kehtivad samad nõuded nagu toimeainete suhtes).

Sama kehtib juhul, kui valmistoote kvaliteedi kontrollimine sõltub valmistamise ajal tehtud kontrollkatsetest, eel-
kõige juhul, kui ravimi olemus määratletakse peamiselt valmistamisviisi järgi.

F. VALMISTOOTE KONTROLLIMINE

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

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

Andmed ja dokumendid, mis esitatakse artikli 12 lõike 3 punktide i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt koos
müügiloaga, peavad sisaldama enne valmistoote turulelaskmist tehtud kontrolltestide andmeid. Need esita-
takse järgmiste nõuete kohaselt.

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

Kui kasutatakse katsemenetlusi ja piirmäärasid, mis erinevad Euroopa farmakopöa üldmonograafiates või
nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa üldmonograafiates nimetatud katsemenetlustest ja piirmääradest,
tuleb tõendada, et kõnealuste monograafiate kohaselt katsetatuna vastab valmistoode asjaomase ravimvormi
kõnealuses farmakopöas ettenähtud kvaliteedinõuetele.

1.1. Valmistoote üldised omadused

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

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

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

1.2. Toimeaine või toimeainete identifitseerimine ja analüüs

Toimeaine või -ained identifitseeritakse ja neid analüüsitakse kas tootepartii representatiivse proovi alusel või üksikult analüüsitavate doosiühikute arvu alusel.

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

Tootja peab stabiilsustestide alusel tegema ettepaneku valmistootte toimeainesisalduse suurima lubatud hälbe kohta, mis kehtib kuni kavandatud kõlblikkusaja lõpuni, ja seda põhjendama.

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 valmistootte toimeainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi vaheetappidel. Sellist vabastust ei või laiendada asjaomaste ainete omadustele. Sellisele lihtsustatud meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida ravimi vastavust spetsifikatsioonile pärast selle turuleviimist.

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

Kui B jaos esitatud andmetest selgub, et ravimi tootmisel on toimeainet lisatud märkimisväärselt liigeses koguses, sisaldab valmistootte kontrolltestide kirjeldus nende kõnealuses aines toimunud muutuste keemilisi või toksikoloogilis-farmakoloogilisi uuringuid ning võimaluse korral lagunemisproduktide iseloomustist ja/või analüüsi.

1.3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Niivõrd kui see on vajalik, tehakse abiainekomponentidele vähemalt identifitseerimistestid.

Värvainete identifitseerimiseks kavandatud katsemenetlus peab võimaldama kontrollida, kas kõnealused ained on kantud direktiivile 78/25/EMÜ lisatud loetelusse.

Ülem- ja alammäära test on kohustuslik säilitusainete puhul ning ülemmäära test kõigi muude abiaine komponentide puhul, mis võivad kahjustada organismi talitlust; abiaine ülem- ja alammäära test on kohustuslik juhul, kui abiaine võib mõjutada toimeaine biosaadavust, v.a juhul, kui biosaadavus tagatakse muude asjakohaste testidega.

1.4. Ohutustestid

Peale müügiloataotlusega koos esitatud toksikoloogilis-farmakoloogiliste testide lisatakse analüütilistesse andmetesse ohutustestide sellised üksikasjad nagu steriilsus, bakteriaalne endotoksiin, pürogeensus ja kohalik taluvus loomadel, kui kõnealused teste on vaja teha regulaarselt preparaadi kvaliteedi kontrollimiseks.

G. STABIILSUSTEST

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

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

Ravimsööda eelsegude puhul esitatakse vajaduse korral ka andmed kõnealustest eelsegudest soovitatud kasutusjuhendite kohaselt valmistatud ravimsööda kõlblikkusaja kohta.

Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta, tuleb esitada asjaomastele stabiilsusandmetele tuginevad andmed kasutamiskõlblikuks muudetud toote kavandatud kõlblikusaja kohta.

Multidoosiliste väikeste pudelite puhul esitatakse stabiilsusandmed, mis kinnitavad pudeli sisu kõlblikusaega pärast pudeli esmakordset punkteerimist.

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

Järeldused peavad sisaldama analüüsitulemusi, millega põhjendatakse kavandatud kõlblikusaega soovitatud hoiutingimustes ning valmistoote spetsifikatsioone kõnealustes soovitatud hoiutingimustes kõlblikusaja lõpul.

Esitatakse lagunemisproduktide suurim lubatud piirnorm kõlblikusaja lõpul.

Uuring preparaadi ja pakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise mõju ohtu peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatide või seepidisel kasutatavate aerosoolidega.

3. OSA

Ohutustest ja ravimijääkide uuring

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile j ning artikli 13 lõikele l müügiiloataotlusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

Liikmesriigid tagavad testide tegemise hea laboritava kohaselt, nagu on ette nähtud nõukogu 18. detsembri 1986. aasta direktiiviga 87/18/EMÜ heade laboritavade põhimõtteid ja nende rakendamise kontrolli keemiliste ainete testimisel käsitlevate õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽¹⁾ ning nõukogu 9. juuni 1988. aasta direktiiviga 88/320/EMÜ heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta. ⁽²⁾

A. OHUTUSTESTID

I peatükk

Testide tegemine

1. Sissejuhatus

Ohutustestide dokumentides on järgmised andmed:

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

Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkehtivad. Igal võimalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamisel ja tulemuste hindamisel matemaatilisi ja statistilisi menetlusi. Peale selle teavitatakse kliinitsiste toote potentsiaalsetest raviomadustest ning kasutamise seotud ohuteguritest.

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

Abiainet, mida kasutatakse farmaatsias esimest korda, käsitatakse toimeainena.

⁽¹⁾ EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 1999/11/EÜ (EÜT L 77, 23.3.1999, lk 8).

⁽²⁾ EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni otsusega 1999/12/EÜ (EÜT L 77, 23.3.1999, lk 22).

2. Farmakoloogia

Ravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleks katseloomadel ja sihtliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud 4. osasse sisse võtta.

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

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

3. Toksikoloogia

3.1. Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil saab prognoosida:

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

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

Kõnealused uuringud tuleks teha vähemalt kahel imetajate liigil. Ühe imetajate liigi võib vajaduse korral asendada loomaliigiga, kellele ravim on mõeldud. Tavapäraselt tuleks uurida vähemalt kahte manustamisteed. Üks manustamisteedest võib olla sama, nagu on ette nähtud sihtliigi puhul, või sellega samalaadne. Kui võib eeldada ravimi kasutaja olulist kokkupuudet ravimiga, näiteks sissehingamise teel või naha kaudu, siis tuleks vastavaid manustamisteede uurida.

Katseloomade arvu ja kannatuste vähendamiseks töötatakse ühekordse doosi mürgisuse katsetamisel pidevalt välja uusi uuringuplaane. Kinnitatakse kõnealuste uute menetluste kohaselt tehtud uuringud, kui need on nõuetekohaselt valideeritud, ning rahvusvaheliselt tunnustatud suuniste järgi tehtud uuringud.

3.2. Kordusdoosi mürgisus

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

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

Ainete või ravimite puhul, mis on mõeldud kasutamiseks toiduloomadel, tuleks uuring teha vähemalt kahel katseloomaliigil, millest üks ei tohi olla näriliste liik. Uuringu tegija peab põhjendama liikide valikut, toetudes olemasolevatele teadmistele ravimi metabolismi kohta loomadel ja inimestel. Testitav aine manustatakse suu kaudu. Testi kestus on vähemalt 90 päeva. Uuringu tegija selgitab ja põhjendab arusaadavalt manustamisviisi ja -sagedust ning uuringute pikkust.

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

Mürgisuse hindamisel tuginetakse käitumise ja kasvu jälgimisele, hematoloogilistele ja füsioloogilistele uuringutele, eriti erituseelundite uuringutele, ning ka lahanguprotokollidele ja nendega kaasnevatele histoloogilistele andmetele. Iga katserühma puhul sõltub valik ja ulatus katses kasutatavast loomaliigist ning teaduslikult põhjendatud teadmiste konkreetsest tasemest.

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

3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul

Kõigi 4. osa I peatüki B jao nõuete kohaselt tehtud uuringute ajal sihtloomaliigil täheldatud taluvushäirete kohta tuleks esitada üksikasjalikud andmed. Tuleks märkida asjaomane uuring, doos, mille puhul taluvushäire ilmnes, ning asjaomane liik ja tõug. Andmed tuleks esitada ka kõigi ootamatute füsioloogiliste muutuste kohta.

3.4. Paljunemisvõimet kahjustav toime, sealhulgas teratogeensus

3.4.1. Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

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

Uuring toiduloomadele mõeldud ainete või ravimite toime kohta paljunemisvõimele tehakse kahe põlvkonna ulatuses ning vähemalt ühel liigil, mis on tavaliselt näriliste liik. Uuritav aine või ravim manustatakse isas- ja emasloomadele ettenähtud ajal enne paaritamist. Manustamist tuleks jätkata F2-põlvkonna võõrutamiseni. Kasutatakse vähemalt kolme doositaset. Maksimaalne doos tuleks valida nii, et kahjustav toime tuleks esile. Minimaalne doos ei tohiks esile kutsuda ühtegi mürgistusnähtu.

Paljunemisvõimele avalduva toime hindamisel tuginetakse järgmistele näitajatele: viljakus, tiinus ja ema käitumine; F1-järglaste imemisvõime, kasv ja areng eostamisest suguküpsuseni; F2-järglaste areng võõrutamiseni.

3.4.2. Embrüo-/fetotoksilise toime, sealhulgas teratogeensusu uuring

Embrüo-/fetotoksilise toime, sealhulgas teratogeensusu uuringud tehakse ainetele ja ravimitele, mis on mõeldud toiduloomadel kasutamiseks. Kõnealused uuringud tehakse vähemalt kahel imetajate liigil, tavaliselt närilistel ja küülikutel. Katse üksikasjad (loomade arv, doosid, manustamisaeg ja tulemuste hindamise kriteeriumid) olenevad teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal ning tulemuste oodatavast statistilise tähtsuse astmest. Närilistel tehtavat uuringut võib kombineerida paljunemisvõimele avalduva toime uuringuga.

Mittetoiduloomadel kasutamiseks mõeldud ainete ja ravimite puhul tuleb embrüo-/fetotoksilise toime, sealhulgas teratogeensusu suhtes uurida vähemalt ühte liiki, mis võib olla sihtliik, kui ravimit kavatakse kasutada loomadel, kellest võivad saada tõuaretusloomad.

3.5. Mutageensus

Mutageensusustestide eesmärgiks on hinnata ainete võimet tekitada edasikantavaid muutusi geneetilises materjalis või rakkudes.

Mutageensusu suhtes tuleb uurida kõiki uusi aineid, mida kavatakse veterinaarravimites kasutada.

Testide arv ja liigid ning tulemuste hindamise kriteeriumid olenevad teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

3.6. Kantserogeensus

Loomade pikaajalisi kantserogeensusuuringuid nõutakse tavaliselt ainete puhul, millega inimesed kokku puutuvad ning mille:

- keemiline struktuur on lähedane tuntud kantserogeenide struktuurile,
- mutageensustesti tulemused viitavad kantserogeensusele,
- toksilisuse testi käigus on tekkinud kahtlasi sümptomeid.

Kantserogeensusuuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

3.7. Erandid

Paikseks kasutamiseks mõeldud ravimi puhul uuritakse süsteemset imendumist sihtloomaliigil. Kui tõendatakse, et süsteemne imendumine ei ole märkimisväärne, võib kordusdoosi mürgisuse testid, toksilisuse ja kantserogeensuse uuringud tegemata jätta, välja arvatud juhul, kui:

- ettenähtud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse ravimit suukaudselt, või
- ravimiosakesi võib sattuda toidusse, mis on saadud loomalt, kellele on manustatud ravimit (intramammaarsed preparaadid).

4. Muud nõuded

4.1. Immuuntoksilisus

Kui korduvmanustamise uuringute põhjal täheldatakse toimet, mis kutsub esile spetsiifilisi muutusi lümfisüsteemi elundite kaalus ja/või histoloogias ning muutusi lümfikudedes rakulises ehituses, luuüdis või perifeersetes leukotsüütides, võib uurija kaaluda täiendavate uuringute vajadust ravimi immuunsüsteemile avalduva toime uurimiseks.

Selliste uuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

4.2. Jääkide mikrobioloogilised omadused

4.2.1. Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale

Antimikroobsete ühendite jääkidest tulenevat mikrobioloogilist ohtu inimese soolestiku mikrofloorale uuritakse lähtuvalt teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

4.2.2. Toidu tööstuslikul valmistamisel kasutatavate mikroorganismide võimalik mõju

Teataval juhtudel võib osutada vajalikuks testide abil kindlaks määrata, kas jäägid kutsuvad esile toidu tööstusliku valmistamise tehnoloogilisi protsesse mõjutavaid raskusi.

4.3. Mõju inimestele

Esitatakse andmed veterinaarravimi komponentide kasutamise kohta ravimitena inimeste ravimisel; sellisel juhul tuleks koostada protokoll kõigi inimestel avalduvate mõjude (sh kõrvaltoimete) ning nende põhjuste kohta ulatuses, mis võib olla oluline veterinaarravimi hindamisel kirjanduses avaldatud katsetulemuste põhjal, kui see on vajalik; kui veterinaarravimite komponente ei kasutata või enam ei kasutata inimeste ravimisel, tuleks esitada selle põhjused.

5. Ökotoksilisus

5.1. Veterinaarravimi ökotoksilisuse uuringu eesmärk on hinnata ravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku toimet keskkonnale ning määrata kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse ohu vähendamiseks.

5.2. Ökotoksilisuse hinnang on kohustuslik kõigi veterinaarravimi müügiiloataotluste korral, välja arvatud taotlused, mis on esitatud artikli 12 lõike 3 punkti j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt.

5.3. Hinnang antakse tavaliselt kahes osas.

Esimeses osas kontrollib uurija ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide kokkupuute võimalikku ulatust keskkonnaga, võttes arvesse:

- sihtliike, kavandatud kasutamisi (näiteks suure loomade rühma või üksikloomade ravimine),
- manustamisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,
- ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist loomade kaudu; kõnealuste eritiste püsivust,
- kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamist.

5.4. Teises osas otsustab uurija, võttes arvesse ravimi kokkupuute ulatust keskkonnaga ning muude käesoleva direktiiviga ettenähtud testide ja uuringute tulemusena saadud teavet ühendi füüsikalise-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omaduste kohta, kas edasised konkreetsete uuringud seoses ravimi toimega konkreetsetele ökosüsteemidele on vajalikud.

5.5. Vajaduse korral võib nõuda edasisi uuringuid, mis hõlmavad:

- säilimist ja toimet pinnases,
- säilimist ja toimet vees ja õhus,
- toimet veeorganismidele,
- toimet muudele mittesihtorganismidele.

Kõnealused edasised uuringud tehakse nõukogu 27. juuni 1967. aasta direktiivi 67/548/EMÜ (ohtlike ainete klassifitseerimist, pakendamist ja märgistamist käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta) ⁽¹⁾ V lisaga sätestatud uuringuplaanide kohaselt või, juhul kui lõppeesmärk ei ole kõnealuste protokollidega piisavalt reguleeritav, muude veterinaarravimite ja/või toimeainete/toimeainete ja/või vajaduse korral eritatud metaboliitide käsitlevate rahvusvaheliselt tunnustatud protokollide kohaselt. Testide arv ja liigid ning tulemuste hindamise kriteeriumid olenevad teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

II peatükk

Andmete ja dokumentide esitamine

Nagu kõigi teadustööde puhul, sisaldab ohutustestide toimik järgmist:

- a) sissejuhatus, milles määratletakse teema ning esitatakse kõik kasulikud viited kirjandusele;
- b) üksikasjalikud andmed kontrollitava aine kohta, sealhulgas:
 - rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN),
 - Rahvusvahelise Puhta Keemia ja Rakenduskeemia Liidu (IUPAC) antud nimetus,
 - Chemical Abstract Service'i antud number,
 - terapeutiline ja farmakoloogiline liigitus,
 - sünonüümid ja lühendid,
 - struktuurivalem,
 - molekulivalem,
 - molekulmass,
 - lisandite hulk,
 - lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis,

⁽¹⁾ EÜT 196, 16.8.1967, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 2000/33/EÜ (EÜT L 136, 8.6.2000, lk 90).

- füüsikaliste omaduste kirjeldus,
 - sulamistemperatuur,
 - keemistemperatuur,
 - aururõhk,
 - lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril,
 - tihedus,
 - refraktsiooni-, rotatsiooni- jm spektrid;
- c) üksikasjalik uuringuplaan, milles põhjendatakse teatavate eespool loetletud testide tegematajätmist, esitatakse kasutatud meetodite, aparatuuride ja materjalide kirjeldus, andmed loomaliigi tõu või liini kohta, loomade saamise koht, loomade arv ning majutamise- ja söötmingimused, muu hulgas märgitakse, kas loomadel esineb spetsiifilisi nakkusetekitajaid;
- d) kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad. Algandmed tuleks esitada piisavalt üksikasjalikult, mis võimaldab tulemustele anda autori tõlgendusest sõltumatu kriitilise hinnangu. Tulemusi võib selgitada illustratsioonidega;
- e) tulemuste statistiline analüüs, kui seda on katsete tegemiseks vaja, ning andmete dispersioon;
- f) tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega, milles käsitletakse aine ohutust, selle kindlusvaru katse- ja sihtloomal ning võimalikke kõrvaltoimeid, kasutamisevaldkonda, toimeaine doose ja igasugust võimalikku kokkusobimatust;
- g) üksikasjalik kirjeldus ning toidus sisalduvate jääkide ohutust käsitleva uuringu tulemuste põhjalik arutelu ning uuringu tähtsus jääkidest tuleneva potentsiaalse ohu hindamisel inimeste tervisele. Arutelule järgnevad ettepanekud, mille eesmärk on tagada inimese tervist ähvardava ohu kõrvaldamine, kasutades rahvusvaheliselt tunnustatud hinnangukriteeriume, nagu on näiteks: täheldatava toimeteta doos loomadel, ettepanekud seoses ohutusteguri ja aktsepteeritava päevadoosi (ADI) valikuga;
- h) põhjalik arutelu, milles käsitletakse kõiki ohte ravimit valmistavatele või loomadele manustavatele isikutele, ning ettepanekud asjakohaste meetmete kohta kõnealuste ohtude vähendamiseks;
- i) põhjalik arutelu, milles käsitletakse ohte keskkonnale, mis veterinaarravimi kasutamisel kavandatud tegelikes tingimustes võivad tekkida, ning asjakohased ettepanekud selliste ohtude vähendamiseks;
- j) kogu teave, mis on vajalik klinitsisti võimalikult paremaks tutvustamiseks pakutava ravimi kasulike omadustega. Arutelule lisatakse soovitusel kõrvaltoimete ning ägedate mürgistusnähtude võimaliku ravi kohta loomadel, kellele ravimit kavatakse manustada;
- k) kokkuvõttev ekspertiisiakt, milles esitatakse eespoolnimetatud andmete üksikasjalik kriitiline analüüs, lähtudes teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal, ning üksikasjalik kokkuvõte kõigi asjaomaste ohutustestide tulemustest koos täpsete bibliograafiliste viidetega.

B. JÄÄKIDE KONTROLLIMINE

I peatükk

Testide tegemine

1. Sissejuhatus

Käesolevas direktiivis tähendab mõiste "jäägid" kõiki toimeaineid või nende metaboliite, mis satuvad lihasse või muusse toidusse, mis on saadud loomalt, kellele kõnealust ravimit on manustatud.

Jääkide uurimise eesmärk on kindlaks määrata, kas, millistel tingimustel ja kui suure ulatuses ravimit saanud loomadelt saadud toit sisaldab jääke, ning kindlaks määrata keeluajad, millest tuleb kinni pidada, et ei tekiks ohtu inimese tervisele ja/või raskusi toidu tööstuslikul valmistamisel.

Jääkidest tuleneva ohu hindamisel tehakse kindlaks jääkide esinemine loomade kudedes, kellele on ravimit ettenähtud kasutamistingimustes manustatud, ning uuritakse kõnealuste jääkide toimet.

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

1. kui suures ulatuses ning kui kaua veterinaarravimi jäägid või metaboliidid püsivad ravimit saanud looma kudedes või selliselt loomalt saadud toidus;
2. võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat ohtu tarbija tervisele ning ära hoida raskused toidu tööstuslikul töötlemisel;
3. keeluajust kinnipidamise kontrollimiseks vajalike korraliseks kasutamiseks sobivate praktiliste analüüsi-meetodite kättesaadavust.

2. Ainevahetus ja jääkide kineetika

2.1. Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, biotransformatsioon, eritumine)

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

Sihtliigile manustatakse suurim soovituslik doos valmisravimit või selle bioekvivalenti.

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

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

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

2.2. Jääkide kadumine

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

Pärast ravimi lõpliku doosi manustamist katseloomale mõõdetakse eri aegadel asjakohaste füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetodite abil olemasolevate jääkide kogused; määratakse kindlaks tehniline menetlus-kord ning kasutatud meetodite usaldusväärsus ja tundlikkus.

3. Standardanalüüsimeetod jääkide tuvastamiseks

Kavandatakse analüüsimenetlused, mida saab kasutada korralistel kontrollimistel ning mille tundlikkusaste võimaldab jääkide seaduslikult lubatud piirnormide rikkumised kindlasti avastada.

Kavandatavat analüüsimeetodit kirjeldatakse üksikasjalikult. See valideeritakse ning tehakse piisavalt lihtsaks, et seda oleks võimalik jääkide kontrollimisel kasutada.

Kirjeldatakse järgmisi omadusi:

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

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

II peatükk

Andmete ja dokumentide esitamine

Nagu kõigi teadustööde puhul, sisaldab jääkide tuvastamise testide toimik järgmist:

- a) sissejuhatus, milles määratletakse teema ning esitatakse kõik kasulikud viited kirjandusele;
- b) ravimi üksikasjalik identifitseerimine, sealhulgas:
 - koostis,
 - puhtus,
 - partii identifitseerimine,
 - seos valmistootelega,
 - eriaktiivsus ja radiomärgistusega ainete puhtus,
 - märgistatud aatomite asukoht molekulis;
- c) üksikasjalik uuringuplaan, milles põhjendatakse teatavate eespool loetletud testide tegematajätmist, esitatakse kasutatud meetodite, aparatuuride ja materjalide kirjeldus, andmed loomaliigi tõu või liini kohta, loomade saamise koht, loomade arv ning majutamise- ja söötmingimused;
- d) kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad. Algandmed tuleks esitada piisavalt üksikasjalikult, mis võimaldab tulemustele anda autori tõlgendusest sõltumatu kriitilise hinnangu. Tulemusi võib selgitada illustratsioonidega;
- e) tulemuste statistiline analüüs, kui seda on katsete tegemiseks vaja, ning andmete dispersioon;
- f) tulemuste objektiivne arutelu koos ettepanekutega ravimis sisalduvate toimeainejääkide piirnormide kohta, kusjuures nimetatakse markerjääk ja asjaomased sihtkoed, ning ettepanekud keeluaegade kohta, mis tagavad, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikeks osutuda;
- g) kokkuvõttev ekspertiisiakt, milles esitatakse eespoolnimetatud andmete üksikasjalik kriitiline analüüs, lähtudes teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal, ning üksikasjalik kokkuvõte kõigi asjaomaste jääkide tuvastamise testide tulemustest koos täpsete bibliograafiliste viidetega.

4. OSA

Prekliinilised ja kliinilised uuringud

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile j ning artikli 13 lõikele l müügiloataotlusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

I peatükk

Prekliinilised nõuded

Prekliinilised uuringud on vajalikud ravimi farmakoloogilise aktiivsuse ja talutavuse kindlaksmääramiseks.

A. FARMAKOLOOGIA

A.1. **Farmakodünaamika**

Farmakodünaamiliste uuringute tegemisel võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi:

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

teisel juhul esitab uurija aktiivaine farmakoloogilise üldhinnangu, viidates eraldi võimalikele kõrvaltoimetele. Uuritakse peamiselt põhifunktsioone.

Uurija teeb kindlaks manustamistee, koostise jne mõju aktiivaine farmakoloogilisele aktiivsusele.

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

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

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

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

A.2. **Farmakokineetika**

Uue toimeaine farmakokineetilised põhiandmed on üldiselt kliiniliselt kasulikud.

Farmakokineetilised eesmärgid võib jagada kahte põhirühma:

- i) kirjeldav farmakokineetika, mille abil hinnatakse põhilisi parameetreid nagu puhastumus, jaotusruumala(d), keskmine viibimisaeg jne;
- ii) kõnealuste parameetrite kasutamine seoste uurimisel doseeringu, plasmas ja kudedes oleva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vahel.

Sihtliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja selleks, et ravimeid võimalikult tõhusalt ja ohutult kasutada. Sellised uuringud on eriti abiks klinitsistidele doseerimisskeemide koostamisel (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne) ning doseeringute kasutuselevõtmisel vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele (näiteks vanus, haigus). Uuringud on tõhusamad suurema arvu loomade puhul ning annavad üldiselt rohkem teavet kui tavakohased doseerimisuurinud.

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

A.2.1. **Biosaadavus/bioekvivalentsus**

Bioekvivalentsuse kindlaksmääramiseks tehakse kohased biosaadavuse uuringud järgmistel juhtudel:

- uue koostisega ravimi võrdlemine olemasolevaga,
- uue manustamisviisi või -tee võrdlemine kasutatavaga,
- kõik artikli 13 lõikes 1 nimetatud juhud.

B. SIHTLOOMALIIGI RAVIMITALUVUS

Kõnealune uuring tehakse kõigile loomaliikidele, kellele ravim on mõeldud, ning selle raames tehakse kõigile asjaomastele loomaliikidele kohalikud ja üldised taluvustestid, mille eesmärk on kindlaks määrata talutavad doosid, mis oleksid piisavalt suured, et hõlmata ohutusvaru, ja ravimi talumatuse kliinilised sümptomid, kui kasutatakse soovitatud manustamisteed või -teid, niivõrd kui see on saavutatav ravidoosi suurendamise ja/või ravi kestuse pikendamise abil. Analüüsiprotokoll sisaldab võimalikult palju üksikasjalikke andmeid oodatava farmakoloogilise toime ja kõrvaltoimete kohta; viimaste hindamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse asjaolu, et katses kasutatavate loomade maksumus võib olla väga suur.

Ravim manustatakse vähemalt soovitatud manustamistee kaudu.

C. RESISTENTSUS

Andmed resistentsete organismide tekkimise kohta on vajalikud ravimite puhul, mida kasutatakse loomadel esinevate nakkuslike või parasitaarsete haiguste ravimisel või ennetamisel.

II peatükk*Kliinilised nõuded***1. Üldpõhimõtted**

Kliiniliste uuringute eesmärk on tõendada ja põhjendada veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist soovitatud doosis, kindlaks määrata ravimi näidustused ja vastunäidustused vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamisingimused, kõik ravimi võimalikud kõrvaltoimed ning ohutus ja talutavus tavapärastes kasutustingimustes.

Vastuargumentide puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrdlevad kliinilised uuringud). Saadud tulemust tuleks võrrelda platseebomõju või ravi puudumise ja/või sellise kasutamisooga ravimi toimega, mille raviväärtus on teada. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.

Diagnoosimismeetodid määratakse kindlaks. Tulemused esitatakse kvantitatiivsete või tavapäraste kliiniliste kriteeriumide kohaselt. Kasutatakse nõuetekohaseid statistilisi meetodeid ning nende kasutamist põhjendatakse.

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

- tootlikkusele,
- loomsete saaduste kvaliteedile (organoleptilised, toitumis-, hügieeni- ja tehnoloogilised omadused),
- söödaväärindusele ja looma kasvule,
- looma üldisele tervislikule seisundile.

Uurimistulemusi kinnitavad praktilises tegevuses kogutud andmed.

Kui taotleja suudab teatava konkreetse ravinäidustusega seoses tõestada, et ei saa esitada ravitoime kohta põhjalikke andmeid, sest:

- a) näidustused, mille puhul kõnealune ravim on kasutamiseks mõeldud, esinevad nii harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali;
- b) olemasoleva teaduslike teadmiste taseme juures ei ole võimalik esitada täielikku teavet,

siis võib müügiloa anda ainult järgmistel tingimustel:

- a) kõnealust ravimit saadakse ainult veterinaararsti retseptiga ning seda võib manustada teatavatel juhtudel ainult veterinaararsti kontrolli all;
- b) pakendivahelehel ja muus teabes juhitakse veterinaarpraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et olemasolevad andmed kõnealuse ravimi kohta on teatavas osas ebatäielikud.

2. Katsete tegemine

Kõik veterinaarsed kliinilised katsed tehakse põhjalikult läbiarutatud üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne katse algust. Kõigi uuringuplaanide väljatöötamisel ning kogu katse ajal võetakse täiel määral arvesse katseloomade heaolu, mille eest hoolitseb veterinaarjärevalve.

Kliiniliste uuringute korraldamine, elluviimine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine peab toimuma eelnevalt kindlaksmääratud süstemaatiliste kirjalike protseduurireeglite kohaselt.

Enne iga katse algust tuleb katses osalevate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku informeeritakse kirjalikult katses osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud. Kõnealuse teatise koopia, millel on kuupäev ning loomaomaniku kaasallkiri, lisatakse katsedokumentidele.

Kui katse ei toimu pimekatsena, siis kohaldatakse veterinaarsetes kliinilistes uuringutes kasutamiseks mõeldud doseeringute märgistamise suhtes analoogia põhjal artiklite 58, 59 ja 60 veterinaarravimite märgistamist käsitlevaid sätteid. Kõikidel juhtudel on märgistele kantud selgesti nähtavalt ja kustumatult sõnad "kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes".

III peatükk

Andmed ja dokumendid

Nagu kõigi teadustööde puhul, sisaldab ravimi meditsiinilise efektiivsuse toimik sissejuhatust, milles määratletakse teema ja esitatakse viited kasulikule kirjandusele.

Kõik prekliiniliste ja kliiniliste uuringute dokumendid peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik anda objektiivset hinnangut. Kõik uuringud ja katsed tuleb registreerida, olenemata sellest, kas need on taotlejale soodsad või ebasoodsad.

1. Prekliiniliste vaatluste dokumendid

Võimaluse korral esitatakse järgmiste katsete tulemused:

- a) katsed, mis selgitavad farmakoloogilist toimet;
- b) katsed, mis selgitavad ravitoime farmakoloogilisi mehhanisme;
- c) katsed, mis selgitavad põhilisi farmakokineetilisi protsesse.

Katsete ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleks üksikasjalikult kirjeldada.

Peale selle esitatakse kõigi prekliiniliste uuringute puhul järgmised andmed:

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

Kõnealuste andmete täielikku või osalist puudumist tuleb selgitada.

2.1. Kliiniliste vaatluste dokumendid

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

Andmed esitatakse järgmisel kujul:

- a) nimi, aadress, vastutava uurija ülesanne ja erialane ettevalmistus;
- b) raviaeg ja -koht; loomade omaniku nimi ja aadress;

- c) üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, kaasa arvatud randomiseerimise ja pimekatsemeetodi kirjeldus, manustamistee, manustamisskeem, doos, katseloomade märgistus, liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu ja füsioloogiline seisund;
- d) pidamis- ja söötmisviis, kaasa arvatud sööda koostis ja kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
- e) haiguslugu (võimalikult täielik), kõik uuringu ajal esinenud haigused ning nende kulg;
- f) diagnoos ja diagnoosimisvahendid;
- g) haiguse sümptomid ja raskus, võimaluse korral tavapäraste kriteeriumide kohaselt;
- h) katses kasutatud kliinilise katsedoseeringu täpsed tunnused;
- i) ravimi doos, manustamisviis, -tee ja sagedus ning manustamise ajal võetud ettevaatusabinõud (süstimise kestus jne), kui need on olemas;
- j) ravi kestus ja sellele järgnev kliinilise vaatluse aeg;
- k) kõik andmed muude ravimite kohta (peale uuringuga seotud ravimi), mida on uuringu ajal manustatud kas enne või rööbiti katsetatava ravimiga, ning viimasel juhul täheldatud vastastikune toime;
- l) kõik kliiniliste testide tulemused (kaasa arvatud ebasoodsad või negatiivsed tulemused) koos kliiniliste vaatluste täieliku aruandega ning objektiivsete aktiivsustestide tulemused (laboratoorsed analüüsid, füsioloogilised testid), mis on vajalikud taotluse hindamisel; märkida tuleb kasutatud võtted ning selgitada igasugust tulemuste varieerumist (näiteks meetodi varieerumine, isendite või ravitoime vahelised varieerumised); ainult farmakodünaamilise toime selgitamisest loomadel ei piisa ravitoimega seotud otsuste põhjendamiseks;
- m) kõik andmed ootamatute toimete kohta, olenemata sellest, kas need on kahjulikud või mitte, ning kõigi seejärel võetud meetmete kohta; võimaluse korral uuritakse põhjuslikke seoseid;
- n) mõju loomade talitlusvõimele (näiteks munemine, piimatoodang ja paljunemine);
- o) mõju toidu kvaliteedile, mis on saadud loomadelt, kellele on manustatud ravimit, eelkõige talitlusvõime suurendamiseks mõeldud ravimite puhul;
- p) iga üksiku ravijuhtumi kokkuvõte või rühmaravi puhul iga rühma ravi kokkuvõte.

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

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

2.2. Kliiniliste vaatluste kokkuvõte ja järelused

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

- a) kontrollimiste arv, kas üksikult või rühmana ravitud loomade arv liikide, tõugude või liinide, vanuse ja soo kaupa;
- b) enne katse lõppu kõrvaldatud loomade arv ning katsest kõrvaldamise põhjused;
- c) kontrollrühma loomade puhul, loomad:
 - ei ole ravimit saanud,
 - on saanud platseebot,
 - on saanud muud kasutusloaga ainet, mille ravitoime on teada,
 - on saanud uuritavat toimeainet eri doseeringus või eri manustamistee kaudu;

- d) vaatlemisel täheldatud kõrvaltoimete sagedus;
- e) vaatlused seoses talitlusvõimele avalduva mõjuga (näiteks munemine, piimatoodang, paljunemine ja toidu kvaliteet);
- f) andmed katseloomade kohta, kelle risk on suurem vanuse, pidamis- või söötmisviisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb erilisel arvesse võtta;
- g) tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud.

Lõpuks koostab uurija uuringuandmete põhjal üldised järeldused, milles avaldab oma arvamuse ravimi ohutuse kohta kavandatud kasutustingimustes ja ravimi ravitoime kohta, esitab kogu kasuliku teabe seoses näidustuste ja vastunäidustustega, dooside ja ravi kestusega ning vajaduse korral tähelepanekud seoses ravimi ja muude ravimite või söödalisandite vastastikuse mõjuga ning ravimise ajal võetavate ettevaatusabinõudega, samuti üledoseerimise kliinilised sümptomid.

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

3. Kokkuvõttev ekspertiisiakt

Kokkuvõttvas ekspertiisiaktis esitatakse kõiki prekliinilisi ja kliinilisi uuringuid kajastavate dokumentide üksikasjalik kriitiline analüüs, lähtudes teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal, ning üksikasjalik kokkuvõte kõigi uuringute ja testide tulemustest koos täpsete bibliograafiliste viidetega.

II JAOTIS

Nõuded seoses immunoloogiliste veterinaarravimitega

Ilma et see piiraks loomahaiguste tõrjet ja likvideerimist käsitlevate ühenduse õigusaktidega kehtestatud konkreetsete nõuete kohaldamist, kehtivad immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes järgmised nõuded.

5. OSA

Toimiku kokkuvõte

A. HALDUSANDMED

Taotletava immunoloogilise veterinaarravimi identifitseerimiseks esitatakse ravimi nimetus või toimeainete nimetused, toimeainete kogus ja ravimvorm, manustamisviis ja -tee ning ravimi lõpliku müügi pakendi kirjeldus.

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

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

Haldusandmetele lisatakse koopiaid dokumendist, mis tõendab, et tootjal on õigus toota immunoloogilisi veterinaarravimeid, nagu on määratletud artiklis 44 (lisatakse tootmiskoha lühikirjeldus). Peale selle esitatakse tootmiskohas käideldud organismide loetelu.

Taotleja esitab loetelu loa andnud riikidest, koopiaid kõigist ravimi omaduste kokkuvõtetest artikli 14 kohaselt, nagu liikmesriigid on need kinnitanud, ning loetelu riikidest, mille territooriumil taotlus on sisse antud.

B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Taotleja esitab artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

Peale selle esitab taotleja ühe või mitu immunoloogilise veterinaarravimi müügi pakendi näidist või mudelit ning pakendivahelehe, kui see on vajalik.

C. EKSPERTIISIAKTID

Artikli 15 lõigete 2 ja 3 kohaselt tuleb ekspertiisiaktid esitada kõigi dokumentides kajastuvate aspektide kohta.

Iga ekspertiisiakt sisaldab käesoleva direktiivi kohaselt tehtud eri testide ja/või uuringute kriitilist hinnangut ning toob esile kõik hindamise seisukohast olulised andmed. Ekspert esitab oma arvamuse asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsusega seotud tagatiste piisavuse kohta. Faktilisest kokkuvõttest ei piisa.

Ekspertiisiakti lisas esitatakse kõikide oluliste andmete kokkuvõtte võimaluse korral tabeli või graafiku kujul. Ekspertiisiaktis ja kokkuvõtetes on täpsed ristviited põhidokumentides sisalduvale teabele.

Iga ekspertiisiakti koostab nõuetekohase kvalifikatsiooni ja kogemustega isik. Ekspert allkirjastab akti ja märgib sellele kuupäeva ning aktile lisatakse lühiaandmed eksperdi hariduse, väljaõppe ja ametialaste kogemuste kohta. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

6. OSA

Immunoloogilise veterinaarravimi analüütilised (füüsikalis-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) testid

Kõik katsemenetlused vastavad oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning on valideeritud; esitatakse valideerimisuuringute tulemused.

Katsemenetluse/katsemenetluste üksikasju kirjeldatakse võimalikult täpselt, et need oleksid pädeva asutuse nõudmise korral kontrollkatsetes korratavad; kõiki kasutatavaid seadmeid ja vahendeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult ja võimaluse korral lisatakse diagramm. Laboris kasutatavate reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral valmistamisviisi. Euroopa farmakopöasse või liikmesriigi farmakopöasse kantud katsemenetluste puhul võib kõnealuse kirjelduse asendada täpse viitega kõnealusele farmakopöale.

A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

Andmed ja dokumendid, mis vastavalt artikli 12 lõike 3 punkti c alapunktile 12 tuleb müügiloo taotlusele lisada, esitatakse kooskõlas järgmiste nõuetega.

1. Kvalitatiivsed andmed

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

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

Andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi kohta, vajaduse korral koos selle sulgemisviisiga, ning immunoloogilise veterinaarravimiga kaasa antud kasutamise- või manustamisvahendi kohta.

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

- Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealuses monograafias olevat põhিনিimetust, mille kasutamine on kohustuslik kõigi nende ainete puhul, koos viitega asjaomasele farmakopöale,

- muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) poolt soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse selle kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,
- värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 78/25/EMÜ.

3. Kvantitatiivsed andmed

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

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

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

4. Farmatseutiline arendustöö

Esitatakse koostise, komponentide ja pakendite selgitus, mida täiendatakse farmatseutilise arendustöö alaste teaduslike andmetega. Esitatakse andmed üledooside kohta koos põhjendustega. Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust.

B. VALMISTOOTE VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

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

Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid (kaasa arvatud puhastusmenetlused), et oleks võimalik hinnata valmistamismenetluse reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist,
- pideva tootmise korral kõik andmed valmisravimi partiide ühetaolisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevõttesabinõude kohta,
- andmed ainete kohta, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada,
- andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega,
- väljavõtte valmistamisetapist, mille käigus võeti proov valmistamisprotsessi aegseks kontrollkatseks.

C. LÄHTEAINETE VALMISTAMINE JA KONTROLLIMINE

Käesolevas lõikes tähendab mõiste "lähteained" kõiki immunoloogilise veterinaarravimi tootmisel kasutatud komponente. Toimeainete kasvukeskkonnad loetakse üheks lähteaineks.

Kui on tegemist:

- toimeainega, mida ei kirjeldata Euroopa farmakopöas ega liikmesriigi farmakopöas, või
- toimeainega, mis on kantud Euroopa farmakopöasse või liikmesriigi farmakopöasse, kuid milles võib valmistamisviisi tõttu olla lisandeid, mida farmakopöa monograafias ei mainita ning mille puhul farmakopöa monograafiast ei piisa toimeaine kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks,

mille tootmisega tegeleb muu isik kui taotleja, siis võib taotleja võtta meetmed tagamaks, et toimeaine tootja toimetab valmistamisviisi, valmistamise ajal tehtud kvaliteedikontrolli ning valideerimisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse vahetult pädevatele asutustele. Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele.

Andmed ja dokumendid, mis artikli 12 lõike 3 punktide i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatakse koos müügiloataotlusega, peavad sisaldama kõigi kasutatud komponentide kvaliteedikontrolli tulemusi, ning esitatakse järgmistele nõuete kohaselt.

1. Farmakopöas loetletud lähteained

Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete suhtes.

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

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

Viited kolmandate riikide farmakopöadele on lubatud juhul, kui aine kohta ei ole sissekannet ei Euroopa Farmakopöas ega asjakohases liikmesriigi farmakopöas; sellisel juhul esitatakse monograafia, vajaduse korral koos tõlkega, mille eest vastutab taotleja.

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

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

Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted osutuvad aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone.

Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa taotleja esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Juhul, kui lähteainet ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine; sellisel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate katsemeetodite valideerimine ning tõlge. Toimeainete puhul tõendatakse monograafia sobivust toimeainete kvaliteedi nõuetekohasel kontrollimisel.

2. Farmakopöas loetlemata lähteained

2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafiana.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine seemnepartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Seerumitest koosnevate immunoloogiliste veterinaarravimite valmistamisel tuleb esitada andmed tootjaloomade päritolu, üldise tervisliku seisundi ja immunoloogilise seisundi kohta; kasutatakse kindlaksmääratud lähtematerjaliseisu.

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

Seemnematerjali, kaasa arvatud rakupanku ja antiseerumi valmistamiseks kasutatavat toorseerumit, kontrollitakse identsuse ja juhuslike ainete suhtes.

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

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

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

Rakupankade kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatutena säilinud suurima valmistamisel kasutatud passaažide arvuni.

Nõrgestatud elusvaktsiini puhul tuleb esitada tõendusmaterjal seemne nõrgestamisomaduste püsivuse kohta.

Taotluse korral esitatakse bioloogilise lähteaine või katsemenetlustes kasutatud reaktiivide proovid, mis võimaldab pädeval asutusel korraldada ettenähtud kontrollkatseid.

2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- lisaks A jao punkti 2 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm,
- lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis,
- lähteaine ülesanne,
- identifitseerimisviisid,
- puhtuse kirjeldamisel võetakse arvesse eeldatavate lisandite, eelkõige võimaliku kahjuliku toimega lisandite kogusisaldust ning vajaduse korral selliste lisandite kogusisaldust, mis võivad taotluses viidatud ainete kombinatsioonide puhul kahjustada ravimi stabiilsust või analüüsitulemusi; esitatakse kõigi lähteainepartiide puhtuse määramise testide lühikirjeldus,
- näidatakse kõik lähteaine ladustamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

D. ERIMEETMED, MILLE ABIL HOITAKSE ÄRA LOOMADE SPONGIOOSSE ENTSEFALOPAATIA EDASIKANDUMINE

Taotleja peab tõendama, et veterinaarravimit toodetakse kooskõlas "Juhistega loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidega, mille Euroopa Komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 7. köites.

E. KONTROLLKATSEDE VALMISTAMISE AJAL

1. Andmed ja dokumendid, mis esitatakse artikli 12 lõike 3 punktide i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt koos müügiiloataotlusega, peavad sisaldama üksikasjalikke andmeid vahesaaduste kontrollkatsete kohta, mille eesmärk on kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele.

2. Inaktiveeritud või detoksifitseeritud vaktsiinide inaktiveeritust või detoksifitseeritust katsetatakse iga tootmist-sükli ajal vahetult pärast inaktiveerimis- või detoksifitseerimismenetlust.

F. VALMISTOOTE KONTROLLKATSED

Andmed ja dokumendid, mis esitatakse artikli 12 lõike 3 punktides i ja j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt koos müü-giloaga, peavad sisaldama valmistoote kontrolltestide andmeid. Kui on olemas asjakohased monograafiad ning kui kasutatakse muid katsemenetlusi ja piirnorme peale Euroopa farmakopöa monograafiasse või nende puudumisel liik-mesriigi farmakopöa monograafiatesse kantute, tuleb tõendada, et kõnealuste monograafiate kohaselt katsetatud val-mistoodete vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud nõuetele. Müügiiloataotluses loet-letakse iga valmistootepartii representatiivsete proovidega tehtud testid. Nende testide osas, mida ei tehta iga partii puhul, märgitakse sagedus. Tuleb näidata valmistoote kvaliteedinõuded seeria vabastamisel.

1. Valmistoote üldised omadused

Teatavad toote üldiste omaduste määramise testid arvatakse valmistoote tehtavate testide hulka isegi juhul, kui need on tehtud valmistamisprotsessi ajal.

Kui kohaldatakse selliseid kontrollteste, hõlmavad need keskmise massi ja suurimate lubatud kõrvalekallete määramist, mehaanilisi, füüsikalisi, keemilisi või mikrobioloogilisi uuringuid, füüsikalisi omadusi nagu tihe-dus, pH väärtus, murdumisnäitaja jne. Igal konkreetsel juhul määrab taotleja iga kõnealuse omadusega seotud spetsifikatsioonid ja asjakohased piirnormid.

2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüsimine

Kõigi testide puhul peab valmistoote analüüsimeetodite kirjeldus olema piisavalt täpne ja üksikasjalik, et neid oleks kergesti võimalik korrata.

Toimeaine(te) bioloogiline aktiivsus määratakse kas tootepartii representatiivsel proovi alusel või mitmel üksi-kult analüüsitava doosiühikul.

Vajaduse korral tehakse ka spetsiaalne identifitseerimistest.

Teatavatel erandjuhtudel, kui 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 toi-meainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi võimalikult hilises vaheeta-pis. Sellist vabastust ei või laiendada asjaomaste ainete omadustele. Sellisele lihtsustatud meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida immunoloogilise veterinaarra-vimi vastavust valemile pärast ravimi turulelaskmist.

3. Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs

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

4. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste.

Värvainete identifitseerimiseks kavandatud katsemenetlus peab võimaldama kontrollida, kas kõnealused ained on direktiivi 78/25/EMÜ alusel lubatud.

Säilitusainete puhul on kohustuslik ülem- ja alammäära test; kõigi muude abiainekomponentide puhul, mis või-vad tekitada kõrvaltoimet, on kohustuslik ülemmäära test.

5. Ohutustestid

Peale käesoleva lisa 7. osa kohaselt esitatud katsetulemuste esitatakse üksikasjalikud andmed ohutustestide koh-ta. Need testid kujutavad endast eelistatavalt üledoseerimisuuringud, mis on tehtud vähemalt ühel tundliku-matest sihtliikidest, kasutades vähemalt ühte kõige ohtlikumat soovitatud manustamisteed.

6. Steriilsus- ja puhtustest

Asjakohased testid juhuslikest või muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõestamiseks tehakse vastavalt immunoloogilise veterinaarravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele.

7. Inaktiveerimine

Vajaduse korral kontrollitakse inaktiveeritust lõplikus pakendis tootel.

8. Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

9. Partiide ühetaolisus

Tagamaks toote efektiivsuse korratavust igas ravimipartiis ning tõendamaks vastavust spetsifikatsioonidele, tehakse pakkimata valmistootele või igale partiile ning olemasolu korral võrdlusmaterjalile *in vitro* või *in vivo* meetodil põhinevad tõhususuuringud, kusjuures võetakse arvesse asjakohaseid usalduspiire; erandjuhtudel võib tõhususuuringud teha tootmisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil.

G. STABIILSUSTESTID

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

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

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

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

Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta, tuleb esitada andmed soovitude kohaselt kasutamiskõlblikuks muudetud toote kavandatud kõlblikkusaja kohta. Esitatakse andmed, mis kinnitavad kasutamiskõlblikuks muudetud ravimi kavandatud kõlblikkusaega.

7. OSA**Ohutustestid****A. SISSEJUHATUS**

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

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

2. Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile j ning artikli 13 lõikele l müügilooatolusele lisada, esitatakse B jao nõuete kohaselt.
3. Liikmesriigid tagavad, et laboratoorsed katsed viiakse läbi nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud hea laboritava põhimõtete kohaselt.

B. ÜLDNÕUDED

1. Ohutustestid tehakse sihtliikidel.
2. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ning on suurima tiitri või tõhususega, mille kohta taotlus esitatakse.
3. Ohutustestis kasutatav proov võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud müügilootaotluses kirjeldatud tootmisprotsessi nõuete kohaselt.

C. LABORATOORSED KATSED**1. Ühekordse doosi manustamise ohutus**

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

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

2. Ühekordse üledoosi manustamise ohutus

Immunoloogilise veterinaarravimi üledoos manustatakse iga soovitatud manustamistee kaudu sihtliigi kõige tundlikumatele loomarühmadele. Loomi jälgitakse ning kontrollitakse süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse vähemalt 14 päeva pärast ravimi manustamist.

3. Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel

Ühekordse doosi korduv manustamine võib olla vajalik manustamisest tingitud kõrvaltoimete väljaselgitamiseks. Kõnealused testid tehakse sihtliigi kõige tundlikumatel rühmadel soovitatud manustamisteede kaudu.

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

4. Paljunemisvõime uurimine

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

Kõnealused uuringud võivad moodustada osa lõikes 1 kirjeldatud ohutusuuringutest.

5. Immunoloogiliste funktsioonide uurimine

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

6. Erinõuded seoses elusvaktsiinidega**6.1. Vaktsiinitüve levik**

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

6.2. Laialikandumine vaksineeritud looma kehas

Organismi esinemist uuritakse fekaalides, uriinis, piimas, munades, suuõõne-, nina- ja muudes eritistes. Peale selle võib vaja minna vaksineeritud laialikandumise uuringuid kehas, pöörates erilist tähelepanu paljunemiskohtadele, mida organism eelistab. Elusvaksiini korral, mida kasutatakse toiduloomadel esinevate tuntud zoonootiliste haiguste vastu, tuleb kõnealused uuringud ära teha.

6.3. Nõrgestatud elusvaksiinide muutumine virulentseks

Virulentseks muutumist uuritakse sellisel algkülvil ja valmistoote vahelise passaaži materjalil, mis on kõige vähem nõrgestatud. Esialgne vaksineerimine tehakse selle soovitatud manustamistee kaudu, mis kõige tõenäolisemalt annab virulentseks muundumise. Sihtliigi loomadele tuleb vaksiini manustada vähemalt viie passaažiseeria käigus. Kui see ei ole tehniliselt võimalik organismi ebapiisava replitseerumise tõttu, tuleb sihtloomadel sooritada nii palju passaaže kui võimalik. Vajaduse korral võivad *in vivo* passaažid vahelduda organismi paljundamisega *in vitro*. Passaažideks kasutatakse manustamisteed, mis kõige tõenäolisemalt annab virulentsuse.

6.4. Vaksiinivõime bioloogilised omadused

Vaksiinivõime sisemiste bioloogiliste omaduste (näiteks neurotropismi) võimalikult täpseks määramiseks võib vaja minna muid uuringuid.

6.5. Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine

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

7. Jääkide uurimine

Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ei ole tavaliselt jääkide uuringut vaja. Kui immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel kasutatakse vaksiiniabiainet ja/või säilitusainet, tuleb siiski arvestada võimalusega, et toidusse jääb jääkaineid. Vajaduse korral uuritakse selliste jääkide toimet. Peale selle võidakse zoonootiliste haiguste vastaste elusvaksiinide puhul punktis lisaks 6.2 nimetatud uuringutele nõuda jääkide määramist süstimiskohal.

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

8. Vastastikune toime

Märgitakse ära igasugune teadaolev vastastikune toime muude ravimitega.

D. VÄLIUURINGUD

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse laboratoorseid uuringuid väliuuringutel saadud andmetega.

E. ÖKOTOKSILISUS

Immunoloogilise veterinaarravimi ökotoksilisuse uuringu eesmärk on hinnata ravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku toimet keskkonnale ning määrata kindlaks ettevaatusabinõud, mida võib olla vaja ohu vähendamiseks.

Ökotoksilisuse hinnang on kohustuslik kõigi immunoloogiliste veterinaarravimite müügilooatoluste korral, välja arvatud taotlused, mis on esitatud artikli 12 lõike 3 punkti j ning artikli 13 lõike 1 kohaselt.

Hinnang antakse tavaliselt kahes osas.

Esimene osa sisaldab alati järgmist: uurija hindab ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimaliku kokkupuute ulatust keskkonnaga, võttes arvesse:

— sihtliike, kavandatavat kasutamisi (näiteks suure loomade rühma või üksikloomade ravimine),

- manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,
- ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist loomade kaudu ning eritiste püsivust,
- kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamist.

Kui esimese osa järeldest ilmneb keskkonna ja ravimi kokkupuutevõimalus, asub taotleja teise osa juurde ning hindab ravimi võimalikku ökotoksilisust. Ta annab hinnangu ravimi keskkonnaga kokkupuute ulatusele ja kestusele ning ühendi füüsikalise-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omadustega seotud andmetele, mis on saadud muude käesoleva direktiivi alusel nõutud uuringute ja testide põhjal. Vajaduse korral tehakse täiendavaid teste toote mõju uurimiseks (mullalale, veele, õhule, veorganismidele, muudele organismidele peale sihtorganismide).

Kõnealused immunoloogiliste veterinaarravimite ja/või toimeainete ja/või asjakohaste metaboliitide täiendavad uuringud tehakse nõukogu direktiivi 67/548/EMÜ V lisas ettenähtud uuringuplaanide kohaselt või, kui kõnealused plaanid ei vasta piisavalt uuringute lõppeesmärgile, muude rahvusvaheliselt tunnustatud uuringuplaanide kohaselt. Katsete arv ja liigid ning katsetulemuste hindamise kriteeriumid olenevad teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

8. OSA

Meditsiinilise efektiivsuse uuringud

A. SISSEJUHATUS

1. Käesolevas osas kirjeldatud katsete eesmärk on kinnitada immunoloogilise veterinaarravimi meditsiinilist efektiivsust. Kõiki taotleja väiteid seoses ravimi omaduste, efektiivsuse ja kasutamisega peab saama täielikult kinnitada müügiatoatuluses sisalduvate konkreetsete katsete abil.
2. Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile j ning artikli 13 lõikele l müügiatoatolusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.
3. Kõik veterinaarsed kliinilised katsed tehakse põhjalikult läbiarutatud üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne katse algust. Kõigi uuringuplaanide väljatöötamisel ning kogu katse ajal võetakse täiel määral arvesse katseloomade heaolu, mille eest hoolitseb veterinaarjärelevalve.

Kliiniliste uuringute korraldamine, elluviimine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine peab toimuma eelnevalt kindlaksmääratud süsteematiliste kirjalike protseduurireeglite kohaselt.

4. Enne iga katse algust tuleb katses osalevate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku informeeritakse kirjalikult katses osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud. Kõnealuse teatise koopia, millel on kuupäev ning loomaomaniku kaasalkiri, lisatakse katsedokumentidele.
5. Kui katse ei toimu pimekatsena, siis kohaldatakse veterinaarsetes kliinilistes uuringutes ettenähtud doseeringute märgistamise suhtes analoogia põhjal artiklite 58, 59 ja 60 sätteid. Kõikidel juhtudel on märgistele kantud selgesti nähtavalt ja kustumatult sõnad "kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes".

B. ÜLDNÕUDED

1. Vaktsiinitüvede valikut põhjendatakse episotoloogiliste andmete alusel.
2. Laboratoorsed efektiivsusuuringud on võrdluskatsed, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei ole ravimit manustatud.

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

Kõiki katseid kirjeldatakse võimalikult täpselt, et need oleksid pädeva asutuse nõudmise korral kontrollkatsetes korratavad. Uurija tõendab kõigi kasutatud meetodite kehtivust. Kõik tulemused esitatakse võimalikult täpselt.

Registreeritakse kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad.

3. Immunoloogilise veterinaarravimi meditsiinilist efektiivsust tõendatakse iga vaksineeritava loomaliigi iga rühma puhul, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja kavandatud manustamisskeeme. Piisavalt põhjalikult hinnatakse passiivselt omandatud ja emasloomalt saadud antikehade mõju vaktsiini efektiivsusele. Kõik kaitse ilmumise ja kestusega seotud andmed peavad toetuma katsete tulemustele.
4. Multivalentse ja kombineeritud immunoloogilise veterinaarravimi iga komponendi efektiivsust tuleb tõendada. Kui ravimit soovitatakse manustada kombineerituna või koos muu veterinaarravimiga, siis tuleb tõendada nende kokkusobivust.
5. Kui ravim on taotleja soovitatud vaksineerimisskeemi osa, tuleb tõendada ravimi algset või võimendavat mõju või kaasmõju skeemi kui terviku efektiivsusele.
6. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ning on väikseima tiitri või tõhususega, mille kohta taotlus esitatakse.
7. Efektiivsustestides kasutatavad proovid võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud müügilootaotluses kirjeldatud tootmisprotsessi nõuete kohaselt.
8. Loomadele diagnostiliselt manustatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul märgib taotleja, kuidas ravimi toimega seotud reaktsioone tuleb tõlgendada.

C. LABORATOORSED KATSED

1. Põhimõtteliselt tõendatakse meditsiinilist efektiivsust täpselt määratletud laboritingimustes sihtliigi loomal pärast immunoloogilise veterinaarravimi soovitatud kasutamistingimustes manustamist esilekutsutud nakatumise abil. Nakatumise esilekutsutamise tingimused jälgendavad võimalikult täpselt looduslikke nakatumistingimusi, näiteks nakatumist esilekutsuvate organismide koguse ja loomale manustamise tee poolest.
2. Võimaluse korral määratakse kindlaks ja dokumenteeritakse immuunsusmehhanism (rakuvahendatud/humoraalne, lokaalne/üldine immunoglobuliiniklass), mis käivitatakse pärast immunoloogilise veterinaarravimi manustamist sihtliigi loomadele soovitatud manustamistee kaudu.

D. VÄLIKATSED

1. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse laboratoorseid katseid väliuuringutel saadud andmetega.
2. Kui laboratoorsete katsetega ei saa meditsiinilist efektiivsust kinnitada, võib vastuvõetavaks tunnistada ka üksnes välikatsete tegemise.

9. OSA

Immunoloogiliste veterinaarravimite ohutustestide ja efektiivsuskatsete andmed ja dokumendid

A. SISSEJUHATUS

Nagu kõigi teadustööde puhul, sisaldab ohutustestide ja efektiivsusuuringute toimik sissejuhatus, milles määratletakse teema ning esitatakse 7. ja 8. osa kohaselt tehtud katsed, ning kokkuvõtet koos viidetega avaldatud kirjandusele. Märgitakse ka 7. ja 8. osas loetletud testide hulgast välja jäetud testid ning põhjendatakse nende tegematajätmist.

B. LABORATOORSED UURINGUD

Kõigi uuringute kohta esitatakse järgmised andmed:

1. kokkuvõte;
2. uuringud teinud asutuse nimetus;

3. üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, aparaatide ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi, tõu või liini kohta, loomade kategooriad, loomade saamise koht, märgistus ja arv, pidamis- ja sööt-mistingimused (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;
4. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad on saanud platseebot või ei ole nende ravimit manustatud;
5. kõik üld- ja üksikvaatlused ja tulemused (koos keskmiste väärtuste ja standardhälvetega), olenemata sellest, kas need on soodsad või ebasoodsad. Andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata. Algandmed esitatakse tabelina. Tulemusi võib selgitada ja illustreerida andmete paljunduste, mikrofotode jms;
6. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
7. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
8. tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;
9. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
10. üksikasjalikud andmed kõigi ravimite kohta (välja arvatud uuritav ravim), mida uuringu kestel oli vaja manustada;
11. tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja meditsiinilise efektiivsuse kohta.

C. VÄLIUURINGUD

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

1. kokkuvõte;
2. vastutava uurija nimi, aadress, ülesanne ja erialane ettevalmistus;
3. manustamise koht ja kuupäev, looma(de) omaniku nimi ja aadress;
4. uuringuplaani andmed, milles märgitakse kasutatud meetodite, aparaatide ja materjalide kirjeldus, manustamistee ja -skeem, doos, loomade kategooriad, vaatluse kestus, seroloogiline reaktsioon ja muud loomadel tehtud uuringud pärast ravimi manustamist;
5. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot või ei ole nende ravimit manustatud;
6. ravimit saanud loomade ja kontrollrühma loomade märgistus (vastavalt vajadusele kas ühine või isendite kaupa), sealhulgas liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu, füsioloogiline seisund;
7. pidamis- ja söötmissviisi lühikirjeldus, milles on märgitud kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
8. kõik vaatluste, talitluse ja tulemustega seotud andmed (keskmiste väärtuste ja standardhälvetega); üksikandmed esitatakse üksikisenditel tehtud uuringute ja mõõtmiste puhul;
9. kõik kliinilised vaatlused ja uuringute tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, ning täielik aruanne, mis hõlmab ravimi hindamiseks ettenähtud kliinilised vaatlused ja objektiivsete aktiivsustestide tulemused; kasutatud meetodeid tuleb kirjeldada ning iga tulemustes esineva varieerumise tähendust selgitada;
10. mõju loomade talitlusvõimele (näiteks munemine, piimatoodang, paljunemine);
11. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
12. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
13. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;

14. kõik andmed ravimite kohta (välja arvatud uuritav ravim), mis on manustatud enne uuritavat ravimit või uuritava ravimiga koos või kliinilise vaatluse ajal; andmed kõigi vastastikuste mõjude kohta;
15. tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja meditsiinilise efektiivsuse kohta.

D. ÜLDISED JÄRELDUSED

Esitatakse üldised järeldused kõigi 7. ja 8. osa kohaselt tehtud uuringute ja katsete tulemuste põhjal. Need sisaldavad kõigi saadud tulemuste objektiivset arutelu koos järeldusega immunoloogilise veterinaarravimi ohutuse ja meditsiinilise efektiivsuse kohta.

E. BIBLIOGRAAFILISED VIITED

A jaos mainitud kokkuvõttes nimetatud bibliograafilised viited peavad sisaldama üksikasjalikke andmeid.

LISA II

A OSA

**Kehtetuks tunnistatud direktiivid ja nende hilisemad muudatused
(viidatud artiklis 96)**

Nõukogu direktiiv 81/851/EMÜ (EÜT L 317, 6.11.1981, lk 1)
 Nõukogu direktiiv 90/676/EMÜ (EÜT L 373, 31.12.1990, lk 15)
 Nõukogu direktiiv 90/677/EMÜ (EÜT L 373, 31.12.1990, lk 26)
 Nõukogu direktiiv 92/74/EMÜ (EÜT L 297, 13.10.1992, lk 12)
 Nõukogu direktiiv 93/40/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 31)
 Komisjoni direktiiv 2000/37/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 25)

Nõukogu direktiiv 81/852/EMÜ (EÜT L 317, 6.11.1981, lk 16)
 Nõukogu direktiiv 87/20/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 34)
 Nõukogu direktiiv 92/18/EMÜ (EÜT L 97, 10.4.1992, lk 1)
 Nõukogu direktiiv 93/40/EMÜ
 Komisjoni direktiiv 1999/104/EÜ (EÜT L 3, 6.1.2000, lk 18)

B OSA

**Siseriiklikesse õigusaktidesse ülevõtmise tähtaeg
(viidatud artiklis 96)**

Direktiiv	Ülevõtmise tähtaeg
Direktiiv 81/851/EMÜ	9. oktoober 1983
Direktiiv 81/852/EMÜ	9. oktoober 1983
Direktiiv 87/20/EMÜ	1. juuli 1987
Direktiiv 90/676/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 90/677/EMÜ	20. märts 1993
Direktiiv 92/18/EMÜ	1. aprill 1993
Direktiiv 92/74/EMÜ	31. detsember 1993
Direktiiv 93/40/EMÜ	1. jaanuar 1995
	1. jaanuar 1998 (art.1.7)
Direktiiv 1999/104/EÜ	1. jaanuar 2000
Direktiiv 2000/37/EÜ	5. detsember 2001

III LISA

VASTAVUSTABEL

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 1 punktid 1 ja 2	Artikli 1 punktid 1 ja 2	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 1 punkt 3		Artikli 1 lõike 2 teine taane			
Artikli 1 punkt 4	Artikli 1 punkt 3	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 1 punktid 5 ja 6		Artikli 1 lõike 2 kolmas ja neljas taane			
Artikli 1 punkt 7				Artikli 1 lõige 2	
Artikli 1 punkt 8					Artikkel 1
Artikli 1 punkt 9		Artikli 5 kolmanda lõigu punkt 8			
Artikli 1 punktid 10–16		Artikli 42b esimene lõik			
Artikli 1 punkt 17		Artikli 50a lõike 1 teine lõik			
Artikli 1 punkt 18		Artikli 16 lõige 1			
Artikli 1 punkt 19		Artikli 18 lõike 1 joonealune märkus			
Artikkel 2		Artikli 2 lõige 1			
Artikli 3 punkti 1 esimene lõik		Artikli 2 lõike 2 esimene taane			
Artikli 3 punkti 1 teine lõik		Artikli 2 lõige 3		Artikli 1 lõige 3	
Artikli 3 punktid 3 ja 4	Artikli 1 punktid 4 ja 5 ning artiklit 2 lõige 3	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 3 punkt 5		artikli 2 lõike 2 kolmas taane			
Artikli 3 punkt 6		Artikli 1 punkt 4			
Artikli 4 lõige 1				Artikli 1 lõige 4	
Artikli 4 lõige 2		Artikkel 3			
Artikkel 5		Artikli 4 lõike 1 esimene lõik			

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 6		Artikli 4 lõike 2 esimene lõik			
Artikkel 7		Artikli 4 lõike 1 teine lõik			
Artikkel 8		Artikli 4 lõike 1 kolmas lõik			
Artikkel 9		Artikli 4 lõike 3 esimene lõik			
Artikli 10 lõigete 1 ja 2 esimene ja teine lõik		Artikli 4 lõike 4 esimene ja teine lõik			
Artikli 10 lõike 2 kolmas lõik					Artikli 2 lõike 1 teine lõik
Artikkel 11		Artikli 4 lõike 4 kolmas lõik			
Artikli 12 lõige 1		Artikli 5 esimene lõik			
Artikli 12 lõige 2		Artikli 5 teine lõik			
Artikli 12 lõike 3 punktid a–i		Artikli 5 kolmanda lõigu punktid 1–9	Artikli 1 esimene lõik		
Artikli 12 lõike 3 punkt j		Artikli 5 kolmanda lõigu punkti 10 esimene lõik			
Artikli 12 lõike 3 punktid k–n		Artikli 5 kolmanda lõigu punktid 11–14			
Artikli 13 lõige 1		Artikli 5 kolmanda lõigu punkti 10 teine lõik			
Artikli 13 lõige 2			Artikli 1 teine lõik		
Artikkel 14		Artikkel 5a			Artikkel 6
Artikli 15 lõige 1		Artikkel 6			Artikli 7 lõige 1
Artikli 15 lõiked 2 ja 3		Artikkel 7			Artikli 7 lõige 3
Artikkel 16					Artikli 4 teine lõik
Artikli 17 lõige 1					Artikkel 8
Artikli 17 lõige 2					Artikkel 9
Artikli 17 lõige 3					Artikli 2 lõige 3
Artikkel 18					
Artikkel 19					
Artikli 20 esimene lõik					

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 20 teine lõik					Artikkel 9
Artikkel 21		Artikkel 8			
Artikkel 22		Artikkel 8a			
Artikkel 23		Artikkel 9			
Artikkel 24		Artikkel 10			
Artikkel 25		Artikkel 5b			
Artikli 26 lõiked 1 ja 2		Artikkel 12			
Artikli 26 lõige 3		Artikli 15 lõige 2			
Artikli 27 lõige 1		Artikli 14 lõike 1 esimene lõik			
Artikli 27 lõige 2		Artikli 14 lõike 1 teine lõik			
Artikli 27 lõige 3		Artikli 14 lõige 2			
Artikli 27 lõiked 4 ja 5		Artikli 14 lõiked 3 ja 4			
Artikkel 28		Artikli 15 lõige 1			
Artikkel 29		Artikkel 13			
Artikkel 30		Artikkel 11			
Artikli 31 lõige 1		Artikli 16 lõige 1			
Artikli 31 lõige 2		Artikli 16 lõige 2	Artikkel 2		
Artikli 31 lõige 3		Artikli 16 lõige 3			
Artikli 32 lõige 1		Artikli 17 lõige 3			
Artikli 32 lõige 2		Artikli 17 lõige 1			
Artikli 32 lõige 3		Artikli 17 lõige 2			
Artikli 32 lõige 4		Artikli 17 lõige 4			
Artikkel 33		Artikkel 18			
Artikkel 34		Artikkel 19			
Artikkel 35		Artikkel 20			
Artikkel 36		Artikkel 21			
Artikkel 37		Artikli 22 lõige 1			

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 38		Artikli 22 lõiked 2, 3 ja 4			
Artikkel 39		Artikkel 23			
Artikkel 40		Artikkel 23a			
Artikkel 41		Artikkel 23b			
Artikkel 42		Artikkel 23c			
Artikkel 43		Artikli 22 lõige 5			
Artikkel 44		Artikkel 24			
Artikkel 45		Artikkel 25			
Artikkel 46		Artikkel 26			
Artikkel 47		Artikli 28 lõige 1			
Artikkel 48		Artikli 28 lõige 2			
Artikkel 49		Artikli 28 lõige 3			
Artikkel 50		Artikkel 27			
Artikkel 51		Artikkel 27a			
Artikkel 52		Artikkel 29			
Artikkel 53		Artikkel 31			
Artikkel 54		Artikkel 32			
Artikli 55 lõige 1		Artikli 30 lõike 1 esimene ja teine lõik			
Artikli 55 lõige 2		Artikli 30 lõike 1 kolmas lõik			
Artikli 55 lõige 3		Artikli 30 lõige 2			
Artikkel 56		Artikkel 33			
Artikkel 57					Artikkel 3
Artikli 58 lõiked 1-3		Artikkel 43			
Artikli 58 lõige 4		Artikkel 47			
Artikli 59 lõige 1		Artikkel 44			
Artikli 59 lõige 2		Artikkel 45			

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 59 lõige 3		Artikkel 47			
Artikkel 60		Artikkel 46			
Artikli 61 lõige 1		Artikli 48 esimene lõik			
Artikli 61 lõige 2		Artikli 48 teine lõik			
Artikli 61 lõige 3		Artikli 48 kolmas lõik			
Artikkel 62		Artikli 49 esimene lõik			
Artikkel 63		Artikkel 50			
Artikli 64 lõige 1					Artikli 2 lõige 2
Artikli 64 lõige 2					Artikli 7 lõige 2
Artikli 65 lõige 1		Artikli 50a lõike 1 esimene ja kolmas lõik			
Artikli 65 lõiked 2, 3 ja 4		Artikli 50a lõiked 2, 3 ja 4			
Artikkel 66		Artikkel 50b			
Artikkel 67		Artikli 4 lõike 3 kolmas lõik			
Artikkel 68		Artikli 1 lõige 5			
Artikkel 69		Artikkel 50c			
Artikkel 70		Artikli 4 lõige 5			
Artikkel 71			Artikkel 4		
Artikkel 72		Artikkel 42e			
Artikkel 73		Artikkel 42a			
Artikkel 74		Artikkel 42c			
Artikkel 75		Artikkel 42d			
Artikkel 76		Artikkel 42f			
Artikli 77 lõige 1		Artikkel 42g			
Artikli 77 lõige 2		Artikkel 42b			
Artikkel 78		Artikkel 42h			
Artikkel 79		Artikkel 42i			
Artikli 80 lõige 1		Artikli 34 esimene ja teine lõik			

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 80 lõige 2				Artikli 3 lõige 1	
Artikli 80 lõige 3	Artikli 34 kolmas lõik				
Artikli 81 lõige 1	Artikkel 35				
Artikli 81 lõige 2				Artikli 3 lõige 2	
Artikkel 82				Artikli 3 lõige 3	
Artikkel 83	Artikkel 36				
Artikkel 84	Artikkel 37				
Artikkel 85	Artikkel 38				
Artikkel 86					Artikli 4 esimene lõik
Artikkel 87	Artikkel 38a				
Artikkel 88			Artikkel 2a		
Artikkel 89	Artikkel 42j		Artikkel 2b		
Artikkel 90	Artikkel 39				
Artikkel 91	Artikkel 42				
Artikkel 92					Artikkel 5
Artikkel 93	Artikkel 24a				
Artikkel 94	Artikkel 40, 41 ja artikli 49 teine lõik				
Artikkel 95	Artikli 4 lõike 2 teine lõik				
Artikkel 96	—		—	—	—
Artikkel 97	—		—	—	—
Artikkel 98	—		—	—	—
I lisa			Lisa		
II lisa	—		—	—	—
III lisa	—		—	—	—