

Tämä asiakirja on ainoastaan dokumentoinnin apuväline eikä sillä ole oikeudellista vaikutusta. Unionin toimielimet eivät vastaa sen sisällöstä. Säädösten todistusvoimaiset versiot on johdanto-osineen julkaistu Euroopan unionin virallisessa lehdessä ja ne ovat saatavana EUR-Lexissä. Näihin virallisiin teksteihin pääsee suoraan tästä asiakirjasta siihen upotettujen linkkien kautta.

► **B** EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON ASETUS (EU) 2019/6,
annettu 11 päivänä joulukuuta 2018,
eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta
(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)
(EUVL L 4, 7.1.2019, s. 43)

sellaisena kuin se on muutettuna seuraavilla:

| | | virallinen lehti | | |
|--------------------|---|------------------|------|------------|
| | | N:o | sivu | päivämäärä |
| ► <u>M1</u> | Komission delegoitu asetus (EU) 2021/805, annettu 8 päivänä maaliskuuta 2021 | L 180 | 3 | 21.5.2021 |
| ► <u>M2</u> | Komission delegoitu asetus (EU) 2023/183, annettu 23 päivänä marraskuuta 2022 | L 26 | 7 | 30.1.2023 |



**EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON ASETUS (EU)
2019/6,**

**annettu 11 päivänä joulukuuta 2018,
eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta
(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

I LUKU

KOHDE, SOVELTAMISALA JA MÄÄRITELMÄT

1 artikla

Kohde

Tässä asetuksessa vahvistetaan eläinlääkkeiden saattamista markkinoille, valmistusta, tuontia, vientiä, toimittamista, jakelua, lääketurvatoimintaa, valvontaa ja käyttöä koskevat säännöt.

2 artikla

Soveltamisala

1. Tätä asetusta sovelletaan eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia ja jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille.

2. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen valmisteiden lisäksi 94 ja 95 artiklaa sovelletaan myös vaikuttaviin aineisiin, joita käytetään eläinlääkkeiden lähtöaineina.

3. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen valmisteiden lisäksi 94, 105, 108, 117, 120, 123 ja 134 artiklaa sovelletaan myös inaktivoituihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu.

4. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 ja 2 kohdassa säädetään, 5 artiklan 6 kohdan mukaisesti myyntiluvan saaneisiin eläinlääkkeisiin sovelletaan vain 55, 56, 94, 117, 119, 123 ja 134 artiklaa ja IV luvun 5 jaksoa.

5. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, 86 artiklan mukaisesti rekisteröityihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin ei sovelleta 5–15, 17–33, 35–54, 57–72, 82–84, 95, 98, 106, 107, 110, 112–116, 128, 130 ja 136 artiklaa.

6. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen valmisteiden lisäksi VII lukua sovelletaan myös seuraaviin:

- a) aineet, joilla on anabolisia, anti-infektiivisiä, antiparasiittisia, anti-inflammatorisia, hormonaalisia, huumaavia tai psykotrooppisia ominaisuuksia ja joita voidaan käyttää eläimillä;
- b) eläinlääkärin yksittäiselle eläimelle tai pienelle eläinryhmälle antaman eläinlääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistetut tai kansallisen lainsäädännön mukaan siihen oikeutetun henkilön valmistamat eläinlääkkeet ("lääkemääräyksen mukainen apteekivalmiste");

▼B

c) farmakopean ohjeiden mukaan apteekissa valmistetut ja suoraan lopukäyttäjälle toimitettavaksi tarkoitetut eläinlääkkeet (”apteekkivalmiste”). Apteekkivalmiste edellyttää eläinlääkemääräystä, kun se on tarkoitettu elintarviketuotantoeläimille.

7. Tätä asetusta ei sovelleta seuraaviin:

a) autologisia tai allogeenisia soluja tai kudoksia sisältävät eläinlääkkeet, joita ei ole käsitelty teollisessa prosessissa;

b) radioaktiivisiin isotooppeihin perustuvat eläinlääkkeet;

c) rehun lisäaineet sellaisina kuin ne on määritelty Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1831/2003 ⁽¹⁾ 2 artiklan 2 kohdan a alakohdassa;

d) tutkimukseen ja kehittämiseen tarkoitetut eläinlääkkeet;

e) lääkerehu ja välituotteet sellaisina kuin ne on määritelty asetuksen (EU) 2019/4 3 artiklan 2 kohdan a ja b alakohdassa.

8. Tämä asetus, lukuun ottamatta keskitettyä myyntilupaa koskevaa menettelyä, ei vaikuta maksuja koskeviin kansallisiin säännöksiin.

9. Tämän asetuksen säännökset eivät estä jäsenvaltiota pitämästä voimassa tai antamasta alueellaan aiheellisina pitämiään huumaavien ja psykotrooppisten aineiden kansallisia valvontatoimenpiteitä.

3 artikla

Lainvalinta

1. Jos tämän asetuksen 2 artiklan 1 kohdassa tarkoitettu eläinlääke kuuluu myös Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 528/2012 ⁽²⁾ tai asetuksen (EY) N:o 1831/2003 soveltamisalaan ja jos tämän asetuksen ja asetuksen (EU) N:o 528/2012 tai asetuksen (EY) N:o 1831/2003 välillä on ristiriita, sovelletaan tätä asetusta.

2. Tämän artiklan 1 kohdan soveltamiseksi komissio voi täytäntöönpanosäädöksillä vahvistaa päätökset siitä, onko tietty valmiste tai valmisteryhmä katsottava eläinlääkkeeksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

4 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan

⁽¹⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1831/2003, annettu 22 päivänä syyskuuta 2003, eläinten ruokinnassa käytettävistä lisäaineista (EUVL L 268, 18.10.2003, s. 29).

⁽²⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 528/2012, annettu 22 päivänä toukokuuta 2012, biosidivalmisteiden asettamisesta saataville markkinoilla ja niiden käytöstä (EUVL L 167, 27.6.2012, s. 1).

▼B

- 1) 'eläinlääkkeellä' kaikkia aineita tai aineiden yhdistelmiä, jotka täyttävät ainakin yhden seuraavista edellytyksistä:
 - a) se on tarkoitettu eläimen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn;
 - b) se on tarkoitettu käytettäväksi eläimille tai annettavaksi eläimille elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla;
 - c) se on tarkoitettu käytettäväksi eläimille sairauden syyn selvittämiseksi;
 - d) se on tarkoitettu eläinten eutanasiaan;
- 2) 'aineella' mitä tahansa seuraavaa alkuperää olevaa ainetta:
 - a) ihmisperäinen,
 - b) eläinperäinen,
 - c) kasvipерäinen,
 - d) kemiallinen;
- 3) 'vaikuttavalla aineella' mitä tahansa ainetta tai ainesosaa, joka on tarkoitettu käytettäväksi eläinlääkkeen valmistuksessa ja josta sen tuotantokäytön myötä tulee kyseisen valmisteen vaikuttava ainesosa;
- 4) 'apuaaineella' mitä tahansa eläinlääkkeen ainesosaa, joka ei ole vaikuttava aine tai pakkausmateriaali;
- 5) 'immunologisella eläinlääkkeellä' eläinlääkettä, joka on tarkoitettu annettavaksi eläimelle aktiivisen tai passiivisen immuniteetin tuottamiseksi tai eläimen immuniteettitilan tutkimiseksi;
- 6) 'biologisella eläinlääkkeellä' eläinlääkettä, jonka vaikuttavana aineena on biologinen aine;
- 7) 'biologisella aineella' ainetta, joka tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja jonka ominaisuuksien selvittämiseksi ja laadun määrittämiseksi on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa;
- 8) 'viite-eläinlääkkeellä' eläinlääkettä, jolle on myönnetty myyntilupa 5 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen 44, 47, 49, 52, 53 tai 54 artiklan mukaisesti 8 artiklan mukaisesti tehdyn hakemuksen perusteella;
- 9) 'rinnakkaiseläinlääkkeellä' eläinlääkettä, jonka vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus on sama, jolla on sama lääkemuofo ja jonka biologinen samanarvoisuus viite-eläinlääkkeen kanssa on osoitettu;
- 10) 'homeopaattisella eläinlääkkeellä' eläinlääkettä, joka on valmistettu homeopaattisesta kannasta Euroopan farmakopeassa kuvatun tai, jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa virallisesti käytettävissä farmakopeissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti;

▼B

- 11) 'mikrobilääkeresistenssillä' mikro-organismien kykyä selviytyä tai kasvaa sellaisessa mikrobilääkepitoisuudessa, joka tavallisesti riittää estämään samaan lajiin kuuluvien mikro-organismien kasvun tai tappamaan ne;
- 12) 'mikrobilääkkeellä' mitä tahansa mikro-organismeihin suoraan vaikuttavaa ainetta, jota käytetään infektioiden tai infektioautien hoitoon tai ehkäisyyn, mukaan lukien antibiootit, viruslääkkeet, sienilääkkeet ja alkueläinlääkkeet;
- 13) 'antiparasiitilla' ainetta, joka tappaa loiset tai keskeyttää niiden kehityksen ja jota käytetään loisten aiheuttaman tai levittämän infektion, infestaation tai taudin hoitoon tai ehkäisyyn, mukaan lukien aineet, joilla on karkottava vaikutus;
- 14) 'antibiootilla' mitä tahansa bakteereihin suoraan vaikuttavaa ainetta, jota käytetään infektioiden tai infektioautien hoitoon tai ehkäisyyn;
- 15) 'metafylaksialla' osassa eläinryhmää diagnosoidun kliinisen taudin jälkeen eläinryhmälle annettavaa lääkehoitoa, jonka tarkoituksena on hoitaa kliinisesti sairait eläimet ja estää taudin leviäminen läheisessä kontaktissa oleviin ja tartunnalle alttiisiin eläimiin, joilla saattaa jo olla subkliininen infektio;
- 16) 'profylaksialla' eläimen tai eläinryhmän lääkehoitoa ennen sairauden kliinisiä merkkejä taudin tai infektion puhkeamisen ehkäisemiseksi;
- 17) 'kliinisellä lääketutkimuksella' tutkimusta, jonka tarkoituksena on kenttäolosuhteissa selvittää eläinlääkkeen turvallisuutta tai tehoa tavanomaisissa eläintenpito-olosuhteissa tai osana tavanomaisia eläinlääkintäkäytäntöjä myyntiluvan saamista tai muuttamista varten;
- 18) 'prekliinisellä tutkimuksella' tutkimusta, joka ei kuulu kliinisen lääketutkimuksen määritelmän piiriin ja jonka tarkoituksena on selvittää eläinlääkkeen turvallisuutta tai tehoa myyntiluvan saamista tai muuttamista varten;
- 19) 'hyöty-riskisuhteella' eläinlääkkeen myönteisten vaikutusten arviointia verrattuna seuraaviin kyseisen lääkkeen käyttöön liittyviin riskeihin:
 - a) eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyvät, eläinten tai ihmisten terveydelle aiheutuvat riskit;
 - b) ympäristölle aiheutuviin haitallisiin vaikutuksiin liittyvät riskit;
 - c) resistenssin kehittymiseen liittyvät riskit;
- 20) 'yleisnimellä' Maailman terveysjärjestön (WHO) tietyille aineelle suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai jos sellaista ei ole, yleisesti käytettyä nimeä;
- 21) 'eläinlääkkeen nimellä' lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa olla vaarassa sekaantua yleisnimeen, taikka yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa;

▼B

- 22) 'vahvuudella' eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden pitoisuutta, joka ilmaistaan määrällisesti annosyksikköä, tilavuusyksikköä tai painoyksikköä kohti lääkemuodon mukaan;
- 23) 'toimivaltaisella viranomaisella' jäsenvaltion 137 artiklan mukaisesti nimeämää viranomaista;
- 24) 'myyntipäällyksmerkinnöillä' sisä- tai ulkopakkauksessa olevia tietoja;
- 25) 'sisäpakkauksella' pakkausta tai muuta päällystä, joka on suorassa kosketuksessa eläinlääkkeen kanssa;
- 26) 'ulkopakkauksella' pakkausta, johon sisäpakkaukset sijoitetaan;
- 27) 'pakkausselosteella' eläinlääkettä koskevaa selostetta, joka sisältää tiedot lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi;
- 28) 'tietojen käyttöluvalla' tietojen omistajan tai omistajan edustajan allekirjoittamaa alkuperäistä asiakirjaa, jossa vahvistetaan, että tietoja voidaan käyttää hakijan hyödyksi suhteessa toimivaltaisiin viranomaisiin, asetuksella (EY) N:o 726/2004 perustettuun Euroopan lääkevirastoon, jäljempänä 'lääkevirasto', tai komissioon tämän asetuksen soveltamiseksi;
- 29) 'suppeilla markkinoilla' markkinoita jollekin seuraavista lääketyypeistä:
 - a) harvinaisten tautien tai suppeilla maantieteellisillä alueilla esiintyvien tautien hoitoon tai ehkäisyyn tarkoitetut eläinlääkkeet;
 - b) muille eläinlajeille kuin naudoille, lihalampaille, sioille, kanoille, koirille ja kissoille tarkoitetut eläinlääkkeet;
- 30) 'lääketurvatoiminnalla' tieteellistä ja muuta toimintaa epäiltyjen haittatapahtumien tai muiden lääkkeisiin liittyvien ongelmien havaitsemiseksi, arvioimiseksi, ymmärtämiseksi ja ehkäisemiseksi;
- 31) 'lääketurvajärjestelmän kantatiedostolla' yksityiskohtaista kuvausta lääketurvajärjestelmästä, jota myyntiluvan haltija käyttää yhtä tai useampaa sellaista eläinlääkettä varten, jolle on myönnetty myyntilupa;
- 32) 'valvonnalla' mitä tahansa toimivaltaisen viranomaisen tehtäviä, jotka suoritetaan tämän asetuksen noudattamisen varmistamiseksi;
- 33) 'eläinlääkemääräyksellä' eläinlääkäriin antamaa asiakirjaa, joka koskee eläinlääkettä tai ihmisille tarkoitettua, eläimille käytettäväksi määrättyä lääkettä;
- 34) 'varojalla' vähimmäisaikaa, jonka on annettava kuluu eläinlääkkeen viimeisestä annostelusta eläimelle ja kyseisestä eläimestä saatavien elintarvikkeiden tuottamisen välillä ja joka tavanomaisissa käyttöolosuhteissa on tarpeen sen varmistamiseksi, että kyseiset elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä kansanterveydelle haitallisina määrinä;
- 35) 'markkinoille saattamisella' eläinlääkkeen asettamista ensimmäistä kertaa saataville koko unionin markkinoilla tai tapauksen mukaan yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa;

▼B

- 36) 'tukkukaupalla' kaikkia joko voittoa tavoittelevia tai tavoittelemattomia toimintoja, jotka muodostuvat eläinlääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai viennistä, lukuun ottamatta eläinlääkkeiden vähittäistoimituksia yleisölle;
- 37) 'vesieläinlajeilla' Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2016/429 ⁽³⁾ 4 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuja eläinlajeja;
- 38) 'elintarviketuotantoeläimillä' asetuksen (EY) N:o 470/2009 2 artiklan b alakohdassa määriteltyjä elintarviketuotantoeläimiä;
- 39) 'myyntiluvan ehtojen muutoksella' 36 artiklassa tarkoitettujen eläinlääkkeen myyntiluvan ehtojen muutosta;
- 40) 'eläinlääkkeiden mainonnalla' eläinlääkkeisiin liittyvää missä tahansa muodossa olevaa tietoa tai esitystä, joka annetaan eläinlääkkeiden toimittamisen, jakelun, myynnin, lääkkeiden määräämisen tai käytön edistämiseksi, ja siihen sisältyy näytteiden toimittaminen ja sponsorointi;
- 41) 'signaalien hallinnointiprosessilla' prosessia, jossa eläinlääkkeiden lääketurvatoimintatietoja seurataan aktiivisesti ja arvioidaan sen selvittämiseksi, onko kyseisten eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhde muuttunut, jotta voidaan havaita eläinten terveydelle tai kansanterveydelle tai ympäristönsuojelulle aiheutuvat riskit;
- 42) 'ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle mahdollisesti aiheutuvalla vakavalla riskillä' tilannetta, jossa eläinlääkkeen käytöstä aiheutuu huomattavan suurella todennäköisyydellä vakava vaara ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle;
- 43) 'uusiin hoitomuotoihin liittyvillä eläinlääkkeillä'
- a) eläinlääkkeitä, jotka on erityisesti kehitetty käytettäväksi geeniterapiassa, regeneratiivisessa hoidossa, kudostenmuokkauksessa, verivalmistehoidossa tai bakteriofagihoidossa;
- b) nanoteknologiaan perustuvia eläinlääkkeitä; tai
- c) mitä tahansa muita hoitomuotoja, joita eläinlääketieteessä pidetään kehittyvänä alana;
- 44) 'epidemiologisella yksiköllä' asetuksen (EU) 2016/429 4 artiklan 39 alakohdassa määriteltyä epidemiologista yksikköä.

⁽³⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2016/429, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2016, tarttuvista eläintaudeista sekä tiettyjen eläinterveyttä koskevien säädösten muuttamisesta ja kumoamisesta ("eläinterveyssäännöstö") (EUVL L 84, 31.3.2016, s. 1).



II LUKU

MYYNTILUVAT – YLEISET SÄÄNNÖKSET JA HAKEMUKSIA KOSKEVAT SÄÄNNÖT

1 j a k s o

Yleiset säännökset

5 artikla

Myyntiluvat

1. Eläinlääkkeen saa saattaa markkinoille vain, jos toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio on myöntänyt kyseiselle valmisteele myyntiluvan 44, 47, 49, 52, 53 tai 54 artiklan mukaisesti.
2. Eläinlääkkeen myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan.
3. Päätökset, jotka koskevat myyntiluvan myöntämistä, epäämistä, keskeyttämistä, peruuttamista tai tarkistamista myyntiluvan muutoksella, on saatettava julkisesti saataville.
4. Eläinlääkkeen myyntilupa voidaan myöntää vain unioniin sijoittautuneelle hakijalle. Unioniin sijoittautumista koskevaa vaatimusta sovelletaan myös myyntiluvan haltijoihin.
5. Yhdelle tai useammalle elintarviketuotantoeläimelle tarkoitetun eläinlääkkeen myyntilupa voidaan myöntää vain, jos lääkkeen sisältämä farmakologisesti vaikuttava aine on sallittu asetuksen (EY) N:o 470/2009 ja sen nojalla mahdollisesti annettujen säädösten mukaisesti niiden eläinlajien osalta, joille kyseinen eläinlääke on tarkoitettu.
6. Jäsenvaltiot voivat sallia poikkeuksia tämän artiklan säännöksistä, kun on kyse yksinomaan lemmikkieläiminä pidettäville eläimille eli akvaario- ja allaseläimille, akvaariokaloille, häkkilinnuille, kirjekyyhyille, terraarioeläimille, pienille jyräjöille, freteille ja kaneille tarkoitettuista eläinlääkkeistä edellyttäen, että kyseiset eläinlääkkeet eivät edellytä eläinlääkemääräystä ja että jäsenvaltioissa on toteutettu kaikki mahdolliset toimenpiteet sen estämiseksi, että niitä käytetään luvattomasti muilla eläimillä.

6 artikla

Myyntilupahakemuksen jättäminen

1. Myyntilupahakemus on jätettävä toimivaltaiselle viranomaiselle, kun se koskee myyntiluvan myöntämistä jonkin seuraavassa esitetyn menettelyn mukaisesti:
 - a) 46 ja 47 artiklassa säädetty kansallinen menettely;
 - b) 48 ja 49 artiklassa säädetty hajautettu menettely;
 - c) 51 ja 52 artiklassa säädetty keskinäinen tunnustamismenettely.
 - d) 53 artiklassa säädetty myöhempiä tunnustamista koskeva menettely.
2. Myyntilupahakemus on jätettävä lääkevirastolle, jos se koskee 42–45 artiklassa säädetyn keskitettyä myyntilupaa koskevan menettelyn mukaista hyväksyntää.

▼B

3. Edellä 1 ja 2 kohdassa tarkoitettu hakemus on toimitettava sähköisesti ja lääkevirastolta saatavien mallien muodossa.
4. Hakija vastaa hakemuksensa osalta toimitettujen tietojen ja asiakirjojen oikeellisuudesta.
5. Toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on 15 päivän kuluessa hakemuksen vastaanottamisesta ilmoitettava hakijalle, onko kaikki 8 artiklan mukaisesti vaadittavat tiedot ja asiakirjat toimitettu ja onko hakemus pätevä.
6. Jos toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto katsoo, että hakemus on puutteellinen, sen on ilmoitettava siitä hakijalle ja asetettava määräaika puuttuvien tietojen ja asiakirjojen toimittamiselle. Jos hakija ei toimita puuttuvia tietoja ja asiakirjoja asetussa määräajassa, hakemus katsotaan peruutetuksi.
7. Jos hakija ei toimita täydellistä käännöstä vaadittavista asiakirjoista kuuden kuukauden kuluessa 49 artiklan 7 kohdassa, 52 artiklan 8 kohdassa tai 53 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen vastaanottamisesta, hakemus katsotaan peruutetuksi.

*7 artikla***Kielet**

1. Valmisteyhteenveto sekä myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen tiedot on esitettävä jollain sen jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä, jossa eläinlääke asetetaan saataville markkinoilla, jollei kyseinen jäsenvaltio toisin päättä.
2. Eläinlääkkeet voidaan varustaa usein erikielisin myyntipäällyksmerkinnöin.

*2 jakso***Asiakirja-aineistoa koskevat vaatimukset***8 artikla***Hakemukseen liitettävät tiedot**

1. Myyntilupahakemuksessa on oltava seuraavat tiedot ja asiakirjat:
 - a) liitteessä I säädetyt tiedot;
 - b) tekniset asiakirjat, jotka tarvitaan osoittamaan eläinlääkkeen laatu, turvallisuus ja teho, liitteen II vaatimusten mukaisesti;
 - c) tiivistelmä lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta.
2. Jos hakemus koskee eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä, 1 kohdassa lueteltujen tietojen, teknisten asiakirjojen ja tiivistelmän lisäksi on toimitettava

▼B

- a) asiakirjat, jotka koskevat välittömiä tai välillisiä riskejä, joita kansanterveydelle tai eläinten terveydelle tai ympäristölle aiheutuu eläimille tarkoitetun mikrobilääkkeen käytöstä eläimillä;
- b) tiedot riskinhallintatoimenpiteistä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen käyttöön liittyvän mikrobilääkeresistenssin kehittymistä.

3. Jos hakemus koskee eläinlääkettä, joka on tarkoitettu elintarviketuotantoeläimille ja joka sisältää farmakologisesti vaikuttavia aineita, jotka eivät ole sallittuja asetuksen (EY) N:o 470/2009 ja sen nojalla mahdollisesti annettujen säädösten mukaisesti kyseisen eläinlajin osalta, tämän artiklan 1 kohdassa lueteltujen tietojen, teknisten asiakirjojen ja tiivistelmän lisäksi on toimitettava asiakirja sen osoittamiseksi, että lääkevirastolle on lähetetty jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskeva pätevä hakemus mainitun asetuksen mukaisesti.

4. Tämän artiklan 3 kohtaa ei sovelleta eläinlääkkeisiin, jotka on tarkoitettu hevoseläimille, joista on ilmoitettu asetuksen (EU) 2016/429 114 artiklan 1 kohdan c alakohdassa ja sen nojalla mahdollisesti annetuissa säädöksissä tarkoitettussa kerran myönnettävässä elinikäisessä tunnistusasiakirjassa, että niitä ei ole tarkoitus teurastaa ihmisravinnoksi, ja joiden sisältämät vaikuttavat aineet eivät ole sallittuja asetuksen (EY) N:o 470/2009 tai sen nojalla mahdollisesti annettujen säädösten mukaisesti.

5. Jos hakemus koskee eläinlääkettä, joka sisältää Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY⁽⁴⁾ 2 artiklassa tarkoitettuja muuntogeenisiä organismeja tai koostuu niistä, hakemukseen on tämän artiklan 1 kohdassa lueteltujen tietojen, teknisten asiakirjojen ja tiivistelmän lisäksi liitettävä

- a) jäljennös toimivaltaisen viranomaisen antamasta kirjallisesta suostumuksesta, jonka perusteella muuntogeenisiä organismeja saa tutkimus- ja kehittämistarkoituksessa levittää tarkoituksellisesti ympäristöön direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti;
- b) täydelliset tekniset asiakirjat, joissa on direktiivin 2001/18/EY liitteiden III ja IV mukaisesti vaadittavat tiedot;
- c) direktiivin 2001/18/EY liitteen II periaatteita noudattaen tehty ympäristöriskien arviointi; sekä
- d) kaikkien tutkimus- tai kehittämistarkoituksessa suoritettujen tutkimusten tulokset.

6. Jos hakemus jätetään 46 ja 47 artiklassa säädetyn kansallisen menettelyn mukaisesti, hakijan on tämän artiklan 1 kohdassa lueteltujen tietojen, teknisten asiakirjojen ja tiivistelmän lisäksi toimitettava ilmoitus siitä, että hakija ei ole jättänyt samaa eläinlääkettä koskevaa myyntilupahakemusta toisessa jäsenvaltiossa tai unionissa ja tarvittaessa, että tällaista myyntilupaa ei ole myönnetty toisessa jäsenvaltiossa tai unionissa.

⁽⁴⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/18/EY, annettu 12 päivänä maaliskuuta 2001, geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta (EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1).



3 j a k s o

Kliiniset lääketutkimukset

9 artikla

Kliiniset lääketutkimukset

1. Kliinisen lääketutkimuksen hyväksymistä koskeva hakemus on jätettävä sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa kliininen lääketutkimus on tarkoitus suorittaa.
2. Kliiniselle lääketutkimukselle myönnetään hyväksyntä sillä edellytyksellä, että kliinisessä lääketutkimuksessa käytetyt elintarviketuotantoeläimet tai niistä saadut tuotteet eivät päädy elintarvikeketjuun, paitsi jos toimivaltainen viranomainen on asettanut asianmukaisen varoajan.
3. Toimivaltaisen viranomaisen on annettava kliinisen lääketutkimuksen hyväksymistä tai kieltämistä koskeva päätös 60 päivän kuluessa pätevän hakemuksen vastaanottamisesta.
4. Kliiniset lääketutkimukset on suoritettava ottaen asianmukaisesti huomioon eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävän kansainvälisen yhteistyön, jäljempänä 'VICH', tuottamat kansainväliset hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevat ohjeet.
5. Kliinisistä lääketutkimuksista saatavat tiedot on toimitettava myyntilupahakemuksen mukana, jotta täytetään 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa esitetyt asiakirjavaatimukset.
6. Unionin ulkopuolella suoritetuista kliinisistä lääketutkimuksista peittäisin olevat tiedot voidaan ottaa huomioon myyntilupahakemuksen arvioinnissa ainoastaan, jos kyseiset lääketutkimukset on suunniteltu ja toteutettu ja niistä on raportoitu VICH:n tuottamien kansainvälisten hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

4 j a k s o

Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

10 artikla

Eläinlääkkeen sisäpakkauksen myyntipäällysmerkinnät

1. Eläinlääkkeen sisäpakkauksessa on oltava ja, jollei 11 artiklan 4 kohdasta muuta johdu, siinä voi olla ainoastaan seuraavat tiedot:
 - a) eläinlääkkeen nimi, jota seuraa sen vahvuus ja lääkemuoto;
 - b) maininta vaikuttavista aineista ilmoittaen niiden laatu ja määrä yksikköä kohti tai antotavan mukaan tiettyä tilavuutta tai painoa kohti ja käyttäen niiden yleisnimiä;
 - c) eränumero, jota edeltää sana "Lot";
 - d) myyntiluvan haltijan nimi tai toiminimi tai logonimi;
 - e) kohde-eläinlaji(t);
 - f) viimeinen käyttöpäivämäärä muodossa "kk/vvvv", jota edeltää lyhenne "Exp.";
 - g) säilytystä koskevat erityiset varotoimet, jos sellaisia on;

▼B

- h) antoreitti; ja
 - i) tapauksen mukaan varoaika, vaikka tällainen aika olisi nolla.
2. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettut tiedot on esitettävä helppo-lukuisilla ja selkeästi ymmärrettävillä kirjaimilla tai koko unionissa käy-tettävillä lyhenteillä tai kuvamerkeillä, joista laaditaan luettelo 17 artiklan 2 kohdan mukaisesti.
3. Sen estämättä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltio voi päättää, että sen alueella saataville asetetun eläinlääkkeen sisäpakkauksessa on esitettävä 1 kohdan mukaisesti vaadittavien tietojen lisäksi tunnistekoo-di.

*11 artikla***Eläinlääkkeen ulkopakkauksen myyntipäällysmarkinnat**

1. Eläinlääkkeen ulkopakkauksessa on oltava ja siinä voi olla ainoas-taan seuraavat tiedot:
- a) edellä 10 artiklan 1 kohdassa tarkoitettut tiedot;
 - b) eläinlääkkeen sisäpakkauksyksiköiden sisältö painona, tilavuutena tai lukumääränä;
 - c) varoitus siitä, että eläinlääkettä ei saa pitää lasten näkyvillä eikä lasten ulottuvilla;
 - d) varoitus siitä, että eläinlääke on tarkoitettu ”eläimille”;
 - e) suositus lukea pakkausseloste, sanotun kuitenkin rajoittamatta 14 ar-tiklan 4 kohdan soveltamista;
 - f) homeopaattisen eläinlääkkeen ollessa kyseessä maininta ”homeopaat-tinen eläinlääke”;
 - g) kun on kyse eläinlääkkeestä, joka ei edellytä eläinlääkemääräystä, käyttöaihe tai käyttöaiheet;
 - h) myyntiluvan numero.

2. Jäsenvaltio voi päättää, että sen alueella saataville asetetun eläin-lääkkeen ulkopakkauksessa on esitettävä 1 kohdan mukaisesti vaaditta-vien tietojen lisäksi tunnistekoodi. Tunnistekoodilla voidaan korvata 1 kohdan h alakohdassa tarkoitettu myyntiluvan numero.

3. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettut tiedot on esitettävä helppo-lukuisilla ja selkeästi ymmärrettävillä kirjaimilla tai koko unionissa käy-tettävillä lyhenteillä tai kuvamerkeillä, joista laaditaan luettelo 17 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

4. Jos ulkopakkausta ei ole, kaikkien 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen on oltava sisäpakkauksessa.

*12 artikla***Eläinlääkkeen pienten sisäpakkauksyksiköiden myyntipäällysmarkinnat**

1. Poiketen siitä, mitä 10 artiklassa säädetään, sisäpakkauksyksiköissä, jotka ovat liian pieniä, jotta niissä voitaisiin esittää mainitussa artiklassa tarkoitettut tiedot luettavissa olevassa muodossa, on oltava ja niissä voi olla ainoastaan seuraavat tiedot:

- a) eläinlääkkeen nimi;

▼B

- b) vaikuttavien aineiden määrät;
- c) eränumero, jota edeltää sana ”Lot”;
- d) viimeinen käyttöpäivämäärä muodossa ”kk/vvvv”, jota edeltää lyhenne ”Exp.”.

2. Tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen sisäpakkauksyksiköiden on oltava ulkopakkauksessa, jossa on 11 artiklan 1, 2 ja 3 kohdassa tarkoitettut tiedot.

*13 artikla***Eläinlääkkeen sisäpakkaukseen tai ulkopakkaukseen sisällytettävät lisätiedot**

Poiketen siitä, mitä 10 artiklan 1 kohdassa, 11 artiklan 1 kohdassa ja 12 artiklan 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat hakijan pyynnöstä sallia omalla alueellaan, että hakija sisällyttää eläinlääkkeen sisäpakkaukseen tai ulkopakkaukseen valmisteyhteenvedon kanssa yhteensopivia hyödyllisiä lisätietoja, jotka eivät ole eläinlääkkeen mainos.

*14 artikla***Eläinlääkkeen pakkausseloste**

1. Myyntiluvan haltijan on asetettava helposti saataville kunkin eläinlääkkeen pakkausseloste. Pakkausselosteessa on oltava vähintään seuraavat tiedot:

- a) myyntiluvan haltijan ja valmistajan sekä tarvittaessa myyntiluvan haltijan edustajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi, jota seuraa sen vahvuus ja lääkemuoto;
- c) vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus;
- d) kohde-eläinlajit, annostus kullekin lajille, antotapa ja -reitti ja tarvittaessa ohjeet oikeaan annosteluun;
- e) käyttöaiheet;
- f) vasta-aiheet ja haittatapahtumat;
- g) tapauksen mukaan varoaika, vaikka tällainen aika olisi nolla;
- h) säilytystä koskevat erityiset varotoimet, jos sellaisia on;
- i) turvallisuuden tai terveyden suojelun kannalta olennaiset tiedot, mukaan lukien mahdolliset käyttöön liittyvät erityiset varotoimet ja muut varoitukset;
- j) tiedot asianomaiseen eläinlääkkeeseen sovellettavista 117 artiklassa tarkoitetuista keräysjärjestelmistä;
- k) myyntiluvan numero;
- l) myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa tämän edustajan yhteystiedot epäiltyjen haittatapahtumien ilmoittamiseksi;
- m) 34 artiklassa tarkoitettu eläinlääkkeen luokittelu.

▼ B

2. Pakkausselosteessa voi olla lisätietoja jakelusta, hallussapidosta tai muista tarpeellisista varotoimista myyntiluvan mukaisesti edellyttäen, että tietoja ei ole tarkoitettu myynninedistämiseen. Näiden lisätietojen on oltava pakkausselosteessa selkeästi erillään 1 kohdassa tarkoitetuista tiedoista.

3. Pakkausseloste on laadittava ja suunniteltava siten, että se on luettava, selkeä ja ymmärrettävä, ja siinä on käytettävä yleisesti ymmärrettäviä käsitteitä. Jäsenvaltio voi päättää, että pakkausseloste on asetettava saataville painettuna ja/tai sähköisesti.

4. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, tämän artiklan mukaisesti vaadittavat tiedot voidaan vaihtoehtoisesti esittää eläinlääkkeen pakkauksessa.

*15 artikla***Yleinen valmistetietoja koskeva vaatimus**

Edellä 10–14 artiklassa lueteltujen tietojen on oltava yhteensopivia 35 artiklassa säädetyn valmisteyhteenvedon kanssa.

*16 artikla***Rekisteröityjen homeopaattisten eläinlääkkeiden pakkausseloste**

Poiketen siitä, mitä 14 artiklan 1 kohdassa säädetään, 86 artiklan mukaisesti rekisteröityjen homeopaattisten eläinlääkkeiden pakkausselosteessa on oltava ainakin seuraavat tiedot:

- a) kannan tai kantojen tieteellinen nimi, jota seuraa laimennusaste, käyttäen Euroopan farmakopean tunnuksia tai, jos tällaisia ei ole, jäsenvaltioissa virallisesti käytettävien farmakopeoiden tunnuksia;
- b) rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka,
- c) antotapa ja tarvittaessa antoreitti;
- d) lääkekuoto;
- e) säilytystä koskevat erityiset varotoimet, jos sellaisia on;
- f) kohde-eläinlajit ja tarvittaessa annostus kullekin lajille;
- g) erityisvaroitukset, jos se tarpeen kyseisen homeopaattisen eläinlääkkeen kohdalla;
- h) rekisteröintinumero;
- i) varoaika, jos sellaista on;
- j) maininta ”homeopaattinen eläinlääke”.

▼B*17 artikla***Täytäntöönpanovalta tämän jakson suhteen**

1. Komissio vahvistaa tarvittaessa täytäntöönpanosäädöksillä 10 artiklan 3 kohdassa ja 11 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tunnistekoodia koskevat yhtenäiset säännöt. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
2. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä luettelon koko unionissa käytettävistä lyhenteistä ja kuvamerkeistä, joita tulee käyttää 10 artiklan 2 kohdan ja 11 artiklan 3 kohdan soveltamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
3. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä 12 artiklassa tarkoitettujen pienten sisäpakkausyksiköiden kokoa koskevat yhtenäiset säännöt. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

5 jakso

Hybridi-, rinnakkais- ja yhdistelmäeläinlääkkeitä sekä tietoiseen suostumukseen ja kirjallisuustietoihin perustuvia hakemuksia koskevat erityisvaatimukset*18 artikla***Rinnakkaiseläinlääkkeet**

1. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, rinnakkaiseläinlääkkeiden myyntilupahakemuksiin ei tarvitse toimittaa turvallisuutta ja tehoa koskevia asiakirjoja, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:
 - a) rinnakkaiseläinlääkkeen biologinen samanarvoisuus viite-eläinlääkkeen kanssa on osoitettu biologista hyväksikäytettävyyttä koskevissa asianmukaisissa tutkimuksissa tai on annettu perustelut sille, ettei tällaisia tutkimuksia ole tehty;
 - b) hakemus on liitteessä II vahvistettujen vaatimusten mukainen;
 - c) hakija osoittaa, että hakemus koskee sellaisen viite-eläinlääkkeen rinnakkaiseläinlääkettä, jonka osalta 39 ja 40 artiklassa säädetty teknisten asiakirjojen suoja-aika on kulunut umpeen tai päättyy alle kahden vuoden kuluessa.
2. Jos rinnakkaiseläinlääkkeen vaikuttava aine koostuu eri suoloista, estereistä, eettereistä, isomeereistä ja isomeerien seoksista, yhdisteistä tai johdannaisista kuin viite-eläinlääkkeessä käytetty vaikuttava aine, sitä on

▼B

pidettävä samana vaikuttavana aineena kuin viite-eläinlääkkeen vaikuttava aine, ellei se ole merkittävästi erilainen turvallisuutta tai tehoa koskevilta ominaisuuksiltaan. Jos se on näiltä ominaisuuksiltaan merkittävästi erilainen, hakijan on toimitettava lisätietoja, joilla osoitetaan viite-eläinlääkkeen hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus tai teho.

3. Jos rinnakkaiseläinlääkkeestä on useita lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuotoja, niitä on pidettävä samana lääkemuotona.

4. Jos viite-eläinlääke ei ole saanut myyntilupaa jäsenvaltiossa, jossa rinnakkaiseläinlääkettä koskeva hakemus jätetään, tai jos rinnakkaisvalmistetta koskeva hakemus jätetään 42 artiklan 4 kohdan mukaisesti ja viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan jossain jäsenvaltiossa, hakijan on ilmoitettava hakemuksessaan jäsenvaltio, jossa viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan.

5. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi pyytää viite-eläinlääkettä koskevat tiedot sen jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta, jossa viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan. Tällaiset tiedot on toimitettava pyynnön esittäjälle 30 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta.

6. Rinnakkaiseläinlääkkeen valmisteyhteenvedon on oltava olennaisilta osiltaan samanlainen kuin viite-eläinlääkkeellä. Tätä vaatimusta ei kuitenkaan sovelleta niihin viite-eläinlääkkeen valmisteyhteenvedon osiin, joissa viitataan käyttöaiheisiin tai lääkemuotoihin, jotka kuuluvat patenttilainsäädännön piiriin rinnakkaiseläinlääkkeen myyntiluvan myöntämishetkellä.

7. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi vaatia hakijaa toimittamaan turvallisuustietoja rinnakkaiseläinlääkkeen mahdollisista ympäristöriskeistä, jos viite-eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa ennen 1 päivää lokakuuta 2005.

*19 artikla***Hybridieläinlääkkeet**

1. Poiketen siitä, mitä 18 artiklan 1 kohdassa säädetään, asianmukaisen prekliinisten tutkimusten tai kliinisten lääketutkimusten tulokset on toimitettava, kun eläinlääke ei kaikilta ominaisuuksiltaan vastaa rinnakkaiseläinlääkettä yhdestä tai useammasta seuraavasta syystä:

▼B

- a) rinnakkaiseläinlääkkeen vaikuttavassa aineessa tai vaikuttavissa aineissa, käyttöaiheissa, vahvuudessa, lääkemuodossa tai antoreitissä on muutoksia viite-eläinlääkkeeseen verrattuna;
- b) biologista hyväksikäytettävyyttä koskevia tutkimuksia ei voida käyttää osoittamaan biologinen samanarvoisuus viite-eläinlääkkeen kanssa; tai
- c) biologisen eläinlääkkeen ja biologisen viite-eläinlääkkeen raaka-aineissa tai valmistusprosesseissa on eroja.

2. Hybridieläinlääkkeen prekliiniset tutkimukset tai kliiniset lääketutkimukset voidaan suorittaa unionissa tai kolmannessa maassa myyntiluvan saaneen viite-eläinlääkkeen erillä.

Hakijan on osoitettava, että kolmannessa maassa myyntiluvan saanut viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan viite-eläinlääkkeeseen unionissa sovellettavia vaatimuksia vastaavien vaatimusten mukaisesti ja että ne ovat niin samankaltaiset, että niitä voidaan käyttää toistensa sijasta kliinisisä lääketutkimuksissa.

*20 artikla***Yhdistelmäeläinlääkkeet**

Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, jos eläinlääke sisältää myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden koostumukseen kuuluvia vaikuttavia aineita, jokaisesta yksittäisestä vaikuttavasta aineesta ei tarvitse toimittaa turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja.

*21 artikla***Tietoiseen suostumukseen perustuva hakemus**

Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, eläinlääkettä koskevan myyntiluvan hakijan ei tarvitse toimittaa laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia teknisiä asiakirjoja, jos hakija osoittaa tietojen käyttöluvalla, että hakijalla on lupa käyttää tällaisia myyntiluvan saaneesta eläinlääkkeestä jo toimitettuja asiakirjoja.

*22 artikla***Kirjallisuustietoihin perustuva hakemus**

1. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, hakijan ei tarvitse toimittaa turvallisuutta ja tehoa koskevia asiakirjoja, jos hakija osoittaa, että eläinlääkkeen sisältämällä vaikuttavilla aineilla on ollut vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö unionissa vähintään 10 vuoden ajan, niiden teho on dokumentoitu ja niiden turvallisuustaso on hyväksyttävä.

2. Hakemuksen on oltava liitteessä II vahvistettujen vaatimusten mukainen.



6 jakso

Suppeita markkinoita koskevat ja poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnettävät myyntiluvat

23 artikla

Suppeita markkinoita koskevat hakemukset

1. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, hakijan ei tarvitse toimittaa liitteen II mukaisesti vaadittavia kattavia turvallisuutta tai tehoa koskevia asiakirjoja, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) kyseisen eläinlääkkeen saatavuudesta markkinoilla eläinten terveydelle tai kansanterveydelle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät tiettyjen asiakirjojen toimittamatta jättämiseen;
- b) hakija toimittaa näytön siitä, että kyseinen eläinlääke on tarkoitettu suppeille markkinoille.

2. Jos eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa tämän artiklan mukaisesti, valmisteyhteenvedossa on selkeästi ilmoitettava, että kattavien turvallisuutta tai tehoa koskevien tietojen puuttuessa turvallisuutta tai tehoa on arvioitu vain suppeasti.

24 artikla

Suppeita markkinoita koskevan myyntiluvan voimassaolo ja uudelleentarkastelumenettely

1. Poiketen siitä, mitä 5 artiklan 2 kohdassa säädetään, suppeita markkinoita koskeva myyntilupa on voimassa viisi vuotta.

2. Edellä olevan 23 artiklan mukaisesti suppeille markkinoille myönnettyjä myyntilupia on ennen tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun viiden vuoden voimassaoloajan päättymistä tarkasteltava uudelleen kyseisen myyntiluvan haltijan hakemuksen perusteella. Kyseiseen hakemukseen on sisällyttävä päivitetty hyöty-riskisuhteen arviointi.

3. Suppeita markkinoita koskevan myyntiluvan haltijan on jätettävä uudelleentarkastelua koskeva hakemus myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle viimeistään kuusi kuukautta ennen tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun viiden vuoden voimassaoloajan päättymistä. Uudelleentarkastelua koskevassa hakemuksessa on ainoastaan osoitettava, että 23 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut edellytykset täyttyvät edelleen.

4. Kun uudelleentarkastelua koskeva hakemus on jätetty, suppeille markkinoille myönnetty myyntilupa on voimassa, kunnes toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio on tehnyt asiasta päätöksen.

5. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto arvioi uudelleentarkastelua ja myyntiluvan jatkamista koskevat hakemukset.

Jos hyöty-riskisuhde on arvioinnin perusteella edelleen suotuisa, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio jatkaa myyntiluvan voimassaoloa uudella viiden vuoden kaudella.

▼B

6. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio voi milloin tahansa myöntää rajoittamattoman ajan voimassa olevan myyntiluvan eläinlääkkeelle, jolle on myönnetty myyntilupa suppeita markkinoita varten, edellyttäen, että suppeille markkinoille myönnetyn myyntiluvan haltija toimittaa puuttuvat 23 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut turvallisuutta tai tehoa koskevat tiedot.

*25 artikla***Poikkeuksellisissa olosuhteissa tehtävät hakemukset**

Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, hakija voi eläinten terveyteen tai kansanterveyteen liittyvissä poikkeuksellisissa olosuhteissa jättää hakemuksen, joka ei täytä kaikkia mainitussa alakohdassa esitettyjä vaatimuksia, jos kyseisen eläinlääkkeen välittömästi saatavuudesta markkinoilla eläinten terveydelle tai kansanterveydelle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät tiettyjen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien asiakirjojen toimittamatta jättämiseen. Tällaisessa tapauksessa hakijaa vaaditaan osoittamaan, että puolueettomista ja todennettavista syistä ei ole mahdollista toimittaa liitteen II mukaisesti vaadittavia tiettyä laatua, turvallisuutta tai tehoa koskevia asiakirjoja.

*26 artikla***Poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnettävän myyntiluvan ehdot**

1. Edellä 25 artiklassa tarkoitetuissa poikkeuksellisissa olosuhteissa myyntilupa voidaan myöntää edellyttäen, että myyntiluvan haltija täyttää yhden tai useamman seuraavista vaatimuksista:

- a) vaatimus ottaa käyttöön ehtoja tai rajoituksia etenkin eläinlääkkeen turvallisuuden osalta;
- b) vaatimus ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille tai tapauksen mukaan lääkevirastolle kaikista eläinlääkkeen käyttöön liittyvistä haittatahtumista;
- c) vaatimus suorittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia.

2. Jos eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa tämän artiklan mukaisesti, valmisteyhteenvedossa on selkeästi ilmoitettava, että kattavien laatua, turvallisuutta tai tehoa koskevien tietojen puuttuessa laatua, turvallisuutta tai tehoa on arvioitu vain suppeasti.

*27 artikla***Poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnetyn myyntiluvan voimassaolo ja uudelleentarkastelumenettely**

1. Poiketen siitä, mitä 5 artiklan 2 kohdassa säädetään, poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnetty myyntilupa on voimassa vuoden.

2. Edellä olevien 25 ja 26 artiklan mukaisesti myönnettyjä myyntilupia on ennen tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun vuoden voimassaoloajan päättymistä tarkasteltava uudelleen myyntiluvan haltijan hakemuksesta. Kyseiseen hakemukseen on sisällyttävä päivitetty hyöty-riskisuhteen arviointi.

▼B

3. Poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnetyn myyntiluvan haltijan on jätettävä uudelleentarkastelua koskeva hakemus myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle viimeistään kolme kuukautta ennen 1 kohdassa tarkoitetun vuoden voimassaoloajan päättymistä. Uudelleentarkastelua koskevassa hakemuksessa on osoitettava, että eläinten terveyteen tai kansanterveyteen liittyvät poikkeukselliset olosuhteet vallitsevat edelleen.

4. Kun uudelleentarkastelua koskeva hakemus on jätetty, myyntilupa on voimassa, kunnes toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio on tehnyt asiasta päätöksen.

5. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto arvioi hakemuksen.

Jos hyöty-riskisuhde on arvioinnin perusteella edelleen suotuisa, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio jatkaa myyntiluvan voimassaoloa vuodella.

6. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio voi milloin tahansa myöntää rajoittamattoman ajan voimassa olevan myyntiluvan eläinlääkkeelle, jolle on myönnetty myyntilupa 25 ja 26 artiklan mukaisesti, edellyttäen, että myyntiluvan haltija toimittaa puuttuvat 25 artiklassa tarkoitetut laatu-, turvallisuutta tai tehoa koskevat tiedot.

7 j a k s o

Hakemusten tutkiminen ja myyntilupien myöntämisperusteet

28 artikla

Hakemusten tutkiminen

1. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto, jolle hakemus on jätetty 6 artiklan mukaisesti,

- a) tarkastaa, että toimitetut tiedot ovat 8 artiklassa säädettyjen vaatimusten mukaiset;
- b) arvioi eläinlääkkeen toimitettujen laatu-, turvallisuutta ja tehoa koskevien asiakirjojen perusteella;
- c) tekee päätelmän eläinlääkkeen hyöty-riskisuhteesta.

2. Tutkiessaan tämän asetuksen 8 artiklan 5 kohdassa tarkoitettuja muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden myyntilupahakemuksia lääkevirasto suorittaa unionin tai jäsenvaltioiden direktiivin 2001/18/EY mukaisesti perustamien elinten tarvittavat kuulemiset.



29 artikla

Laboratorioille hakemusten tutkimisen aikana osoitetut pyynnöt

1. Hakemusta tutkiva toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi pyytää hakijaa toimittamaan Euroopan unionin vertailulaboratorioon, viralliseen lääkevalvontalaboratorioon tai jäsenvaltion tätä tarkoitusta varten nimeämään laboratorioon tarvittavia näytteitä, jotta voidaan

- a) tutkia eläinlääke, sen lähtöaineet ja tarvittaessa välituotteet tai muut ainesosat sen varmistamiseksi, että valmistajan käyttämät ja hakemuksessa kuvatut valvontamenetelmät ovat asianmukaiset;
- b) tarkastaa elintarviketuotantoeläimille tarkoitetun eläinlääkkeen kyseessä ollessa, että hakijan jäämien poistumista koskeviin tutkimuksiin ehdottama analyttinen määritysmenetelmä on hyväksyttävä ja soveltuu jäämien määrien ja etenkin niiden jäämien määrittämiseen, jotka ylittävät komission asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti vahvistaman farmakologisesti vaikuttavan aineen jäämien enimmäismäärän, sekä eläinten ja eläinperäisten tuotteiden viralliseen valvontaan asetuksen (EU) 2017/625 mukaisesti.

2. Jäljempänä 44, 47, 49, 52 ja 53 artiklassa vahvistettujen määräaikojen kulumisen keskeytetään, kunnes tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti pyydetty näytteet on toimitettu.

30 artikla

Kolmansien maiden valmistajia koskevat tiedot

Toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston, jolle hakemus on jätetty 60 artiklan mukaisesti, on varmistettava 88, 89 ja 90 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen, että kolmansiin maihin sijoittautuneet eläinlääkkeiden valmistajat kykenevät valmistamaan kyseistä eläinlääkettä tai suorittamaan valvontatestit hakemuksen tueksi toimitetuissa, 8 artiklan 1 kohdan mukaisissa asiakirjoissa esitettyjen menetelmien mukaisesti. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi pyytää asiaankuuluvaa viranomaisesta esittämään tiedot, joilla varmistetaan, että eläinlääkkeiden valmistajat kykenevät suorittamaan tässä artiklassa tarkoitetut toiminnot.

31 artikla

Hakijalta pyydettävät lisätiedot

Toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston, jolle hakemus on jätetty 6 artiklan mukaisesti, on ilmoitettava hakijalle, jos hakemuksen tueksi toimitetut asiakirjat ovat puutteellisia. Toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on pyydettävä hakijaa toimittamaan lisätietoja asetetussa määräajassa. Tällaisessa tapauksessa 44, 47, 49, 52 ja 53 artiklassa säädettyjen määräaikojen kulumisen keskeytetään, kunnes lisätiedot on toimitettu.

▼B*32 artikla***Hakemuksen peruuttaminen**

1. Hakija voi peruuttaa toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle jättämänsä myyntilupahakemuksen milloin tahansa, ennen kuin 44, 47, 49, 52 tai 53 artiklassa tarkoitettu päätös on tehty.
2. Jos hakija peruuttaa toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle jättämänsä myyntilupahakemuksen, ennen kuin 28 artiklassa tarkoitettu hakemuksen tutkiminen on saatettu päätökseen, hakijan on ilmoitettava syyt menettelyynsä toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle, jolle hakemus jätettiin 6 artiklan mukaisesti.
3. Toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on asetettava julkisesti saataville tieto hakemuksen peruuttamisesta sekä tapauksen mukaan arviointilausunto tai lausunto poistettuaan siitä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

*33 artikla***Arvioinnin tulos**

1. Kun tapauksen mukaan toimivaltainen viranomainen tai lääkevirasto tutkii hakemuksen 28 artiklan mukaisesti, toimivaltainen viranomainen laatii siitä arviointiraportin tai lääkevirasto lausunnon. Jos arviointi on myönteinen, arviointiraporttiin tai lausuntoon on sisällytettävä seuraavat:
 - a) valmisteyhteenveto, joka sisältää 35 artiklassa säädetyt tiedot;
 - b) yksityiskohtaiset tiedot kyseisen eläinlääkkeen toimittamiselle tai turvallisuudelle ja tehokkaalle käytölle asetettavista ehdoista ja rajoituksista, mukaan luettuna eläinlääkkeen luokittelu 34 artiklan mukaisesti;
 - c) 10–14 artiklassa tarkoitettujen myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen teksti.
2. Jos arviointi on kielteinen, 1 kohdassa tarkoitettussa arviointiraportissa tai lausunnossa on perusteltava, miten sen päätelmiin on päädytty.

*34 artikla***Eläinlääkkeiden luokittelu**

1. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio, joka myöntää myyntiluvan 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti, luokittelee seuraavat eläinlääkkeet eläinlääkemääräystä edellyttäväksi:
 - a) eläinlääkkeet, jotka sisältävät huumausaineita tai psykotrooppisia aineita tai näiden aineiden laittomaan valmistukseen yleisesti käytettäviä aineita, kuten niitä, joihin sovelletaan vuonna 1961 tehtyä Yhdistyneiden kansakuntien huumausaineyleissopimusta, sellaisena kuin se on muutettuna vuoden 1972 pöytäkirjalla, ja vuonna 1971 tehtyä psykotrooppisia aineita koskevaa Yhdistyneiden kansakuntien yleissopimusta, vuonna 1988 tehtyä Yhdistyneiden kansakuntien yleissopimusta huumausaineiden ja psykotrooppisten aineiden laitonta kauppaa vastaan tai unionin lainsäädäntöä huumausaineiden lähtöaineista;

▼B

- b) elintarviketuotantoeläimille tarkoitettut eläinlääkkeet;
- c) eläimille tarkoitettut mikrobilääkkeet;
- d) eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu tarkkaa ennakkodiagnoosia edellyttävien patologisten prosessien hoitamiseen tai joiden käytöllä voi olla estävä tai häiritsevä vaikutus myöhempään tutkimus- tai hoitotoimenpiteisiin;
- e) eläinten eutanasiaan tarkoitettut eläinlääkkeet;
- f) eläinlääkkeet, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta, joka on ollut myyntiluvallisessa eläinlääkkeessä unionissa vähemmän kuin viiden vuoden ajan;
- g) immunologiset eläinlääkkeet;
- h) eläinlääkkeet, jotka sisältävät hormonaalista tai tyrostaattista vaikutusta omaavaa vaikuttavaa ainetta, tai beta-agonistit, sanotun kuitenkin rajoittamatta neuvoston direktiivin 96/22/EY⁽⁵⁾ soveltamista.

2. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio voi, sen estämättä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa määrätään, luokitella eläinlääkkeen eläinlääkemääräystä edellyttäväksi, jos se on luokiteltu huumausaineeksi kansallisen lainsäädännön mukaisesti tai jos 35 artiklassa tarkoitettu valmisteyhteenveto sisältää erityisiä varotoimia.

3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio voi 1 kohdan a, c, e ja h alakohdassa tarkoitettuja eläinlääkkeitä lukuun ottamatta luokitella eläinlääkkeen eläinlääkkeeksi, joka ei edellytä eläinlääkemääräystä, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) eläinlääkkeen antaminen rajoittuu lääkemuotoihin, joiden käyttö ei edellytä erityisiä tietoja tai taitoja;
- b) eläinlääke ei aiheuta väärin annettunakaan välitöntä tai välillistä vaaraa hoidettavalle eläimelle tai hoidettaville eläimille tai muille eläimille, sitä antavalle henkilölle eikä ympäristölle;
- c) eläinlääkkeen valmisteyhteenveto ei sisällä varoitusta mahdollisista vakavista haittatapahtumista, joita valmiste voi aiheuttaa oikein käytettynä;
- d) aiemmin ei ole ilmoitettu kyseisen eläinlääkkeen tai muun samaa vaikuttavaa ainetta sisältävän valmisteen usein toistuvista haittatapahtumista;
- e) valmisteyhteenvedossa ei viitata vasta-aiheisiin, jotka liittyvät kyseisen valmisteen käyttöön yhdessä muiden yleisesti käytettyjen ilman lääkemääräystä myytävien eläinlääkkeiden kanssa;

⁽⁵⁾ Neuvoston direktiivi 96/22/EY, annettu 29 päivänä huhtikuuta 1996, tiettyjen hormonaalista tai tyrostaattista vaikutusta omaavien aineiden ja beta-agonistien käytön kieltämisestä kotieläintuotannossa ja direktiivien 81/602/ETY, 88/146/ETY ja 88/299/ETY kumoamisesta (EYVL L 125, 23.5.1996, s. 3).

▼B

- f) kansanterveydelle ei aiheudu riskiä hoidetuista eläimistä saatavien elintarvikkeiden sisältämien jäämien vuoksi siinäkään tapauksessa, että eläinlääkettä käytettäisiin väärin;
- g) valmisteet eivät aiheuta riskiä kansanterveydelle tai eläinten terveydelle tiettyjä aineita koskevan resistenssin kehittymisen vuoksi siinäkään tapauksessa, että kyseisiä aineita sisältävää eläinlääkettä käytettäisiin väärin.

*35 artikla***Valmisteyhteenveto**

1. Edellä 33 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitetun valmisteyhteenvedon on sisällettävä alla esitetyssä järjestyksessä seuraavat tiedot:

- a) eläinlääkkeen nimi, jota seuraa sen vahvuus ja lääkekuoto, ja tarvittaessa luettelo eläinlääkkeen nimistä, joilla se on saanut myyntiluvan eri jäsenvaltioissa;
- b) vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus sekä niiden yleisnimi tai kemiallinen kuvaus ja niiden määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen anostelemiseksi oikein;
- c) kliiniset tiedot:
- i) kohde-eläinlaji;
 - ii) käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain;
 - iii) vasta-aiheet;
 - iv) erityisvaroitukset;
 - v) käyttöön liittyvät erityiset varotoimet, mukaan lukien etenkin erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla tai joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava tai jotka liittyvät ympäristön suojeluun;
 - vi) haittatapahtumien esiintyvyys ja vakavuus;
 - vii) käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana;
 - viii) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset;
 - ix) antoreitti ja annostus;
 - x) yliannostuksen oireet sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet yliannostustilanteessa;
 - xi) erityiset käytön rajoitukset;

▼B

- xii) erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi;
 - xiii) tapauksen mukaan varoajat, vaikka tällaisen ajat olisivat nolla;
- d) farmakologiset tiedot
- i) anatomis-terapeuttis-kemiallinen koodi, jäljempänä 'ATCvet-koodi',
 - ii) farmakodynamiikka,
 - iii) farmakokinetiikka.
- Immunologisen eläinlääkkeen tapauksessa i, ii ja iii alakohdissa tarkoitettujen tietojen sijasta immunologiset tiedot;
- e) farmaseuttiset tiedot:
- i) merkittävät yhteensopimattomuudet;
 - ii) kesto aika, tarvittaessa valmisteeseen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen;
 - iii) säilytystä koskevat erityiset varotoimet;
 - iv) sisäpakkauksen laatu ja koostumus;
 - v) vaatimus käyttää eläinlääkkeiden palauttamisjärjestelyjä käyttämättömien eläinlääkkeiden tai tällaisten valmisteiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämiseksi sekä tarvittaessa vaarallisten jätteiden hävittämistä koskevia lisävarotoimia käyttämättömien eläinlääkkeiden tai tällaisten valmisteiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämiseksi;
- f) myyntiluvan haltijan nimi;
- g) myyntiluvan numero tai numerot;
- h) ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä;
- i) valmisteyhteenvedon viimeisimmän tarkistuksen päivämäärä;
- j) 23 tai 25 artiklassa tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta tarvittaessa maininta:
- i) ”myyntilupa myönnetty suppeille markkinoille ja siksi arviointi perustuu mukautettuihin asiakirjavaatimuksiin”; markkinoille; tai
 - ii) ”myyntilupa myönnetty poikkeuksellisissa olosuhteissa ja siksi arviointi perustuu mukautettuihin asiakirjavaatimuksiin”;
- k) tiedot kyseiseen eläinlääkkeeseen sovellettavista 117 artiklassa tarkoitetuista keräysjärjestelmistä;
- l) 34 artiklassa tarkoitettu eläinlääkkeen luokitus kussakin jäsenvaltiossa, jossa sille on myönnetty myyntilupa.

▼B

2. Rinnakkaiseläinlääkkeiden ollessa kyseessä voidaan poistaa ne viite-eläinlääkkeen valmisteyhteenvedon osat, joissa viitataan käyttöaiheisiin tai lääkemuotoihin, joita jäsenvaltion patenttilainsäädäntö suojaa rinnakkaiseläinlääkkeen markkinoille saattamisen hetkellä.

*36 artikla***Myyntiluvan myöntämispäätökset**

1. Edellä 5 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut myyntiluvan myöntämispäätökset on tehtävä 33 artiklan 1 kohdan mukaisesti laadittujen asiakirjojen perusteella, ja päätöksissä on vahvistettava mahdolliset eläinlääkkeen markkinoille saattamiseen liittyvät edellytykset sekä valmisteyhteenvedo, jäljempänä 'myyntiluvan ehdot'.

2. Jos hakemus koskee eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio voi vaatia myyntiluvan haltijaa suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia sen varmistamiseksi, että hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista ottaen huomioon mikrobilääkeresistenssin kehittymisen mahdollisuuden.

*37 artikla***Myyntiluvan epäämispäätökset**

1. Edellä olevan 5 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut myyntiluvan epäämispäätökset on tehtävä 33 artiklan 1 kohdan mukaisesti laadittujen asiakirjojen perusteella, ne on perusteltava asianmukaisesti ja niissä on ilmoitettava epäämisen syyt.

2. Myyntilupa on evättävä, jos jokin seuraavista edellytyksistä toteutuu:

- a) hakemus ei ole tämän luvun mukainen;
- b) eläinlääkkeen hyöty-riskisuhde on kielteinen;
- c) hakija ei ole toimittanut riittäviä tietoja eläinlääkkeen laadusta, turvallisuudesta tai tehosta;
- d) eläinlääke on eläimille tarkoitettu mikrobilääke, joka on tarkoitettu käytettäväksi suorituskyvyn parantajana hoidettujen eläinten kasvun edistämiseksi tai tuotoksen lisäämiseksi;
- e) ehdotettu varoaika ei ole riittävän pitkä elintarvikkeiden turvallisuuden takaamiseksi, tai se on riittämättömästi perusteltu;
- f) kansanterveydelle mahdollisesta mikrobilääkeresistenssin tai loislääkeresistenssin kehittymisestä aiheutuva riski on suurempi kuin eläinlääkkeen hyödyt eläinten terveydelle;

▼B

- g) hakija ei ole toimittanut riittävästi todisteita tehosta kohde-eläinlajilla;
- h) eläinlääkkeen laadullinen tai määrällinen koostumus poikkeaa hakemuksessa ilmoitetusta;
- i) kansanterveydelle tai eläinten terveydelle taikka ympäristölle aiheutuvia riskejä ei ole otettu riittävästi huomioon; tai
- j) eläinlääkkeen sisältämä vaikuttava aine täyttää hitaasti hajoavan, biokertyvän ja myrkyllisen aineen tai erittäin hitaasti hajoavan ja erittäin voimakkaasti biokertyvän aineen kriteerit, ja se on tarkoitettu elintarviketuotantoeläimille, paitsi jos osoitetaan, että vaikuttava aine on välttämätön eläinten terveydelle aiheutuvan vakavan riskin estämiseksi tai hallitsemiseksi.

3. Eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä koskeva myyntilupa on evättävä, jos kyseinen mikrobilääkeaine on varattu tiettyjen ihmisillä esiintyvien infektioiden hoitoon 5 kohdassa säädetyllä tavalla.

4. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tässä asetuksessa annettuja sääntöjä niiden perusteiden vahvistamisesta, joiden mukaisesti määritetään, mitkä mikrobilääkeaineet varataan tiettyjen ihmisillä esiintyvien infektioiden hoitoon kyseisten mikrobilääkeaineiden tehon säilyttämiseksi.

5. Komissio nimeää täytäntöönpanosäädöksillä mikrobilääkeaineita tai mikrobilääkeaineryhmiä, jotka varataan tiettyjen ihmisillä esiintyvien infektioiden hoitoon. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

6. Komissio ottaa 4 ja 5 kohdassa tarkoitettuja säädöksiä hyväksyessään huomioon lääkeviraston, Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) ja muiden asiaankuuluvien unionin virastojen tieteellisen neuvonnan.

8 j a k s o

Teknisten asiakirjojen suoja

38 artikla

Teknisten asiakirjojen suoja

1. Rajoittamatta direktiivissä 2010/63/EU säädettyjä vaatimuksia ja velvollisuuksia, muut hakijat eivät saa eläinlääkkeen myyntiluvan hakemiseksi tai sen ehtojen muuttamiseksi viitata laatua, turvallisuutta ja tehoa koskeviin teknisiin asiakirjoihin, jotka alun perin toimitettiin myyntiluvan saamista tai sen ehtojen muutosta varten, paitsi jos

- a) tämän asetuksen 39 ja 40 artiklassa tarkoitettu teknisten asiakirjojen suoja-aika on kulunut umpeen tai päättyy alle kahden vuoden kuluessa;
- b) hakijat ovat saaneet tietojen käyttöluvan muodossa annetun kirjallisen suostumuksen, joka koskee kyseisiä asiakirjoja.

2. Edellä 1 kohdassa esitettyä teknisten asiakirjojen suojaa, jäljempänä 'teknisten asiakirjojen suoja', on sovellettava myös jäsenvaltioissa, joissa eläinlääkkeellä ei ole myyntilupaa tai sen myyntilupa ei ole enää voimassa.

▼B

3. Myyntilupaa tai myyntiluvan ehtojen muutosta, joka eroaa samalle myyntiluvan haltijalle aiemmin myönnetystä myyntiluvasta ainoastaan kohde-eläinlajien, vahvuuksien, lääkemuotojen, antoreittien tai pakkaus-tyyppien osalta, on pidettävä teknisten asiakirjojen suojaa koskevien sääntöjen soveltamiseksi samana myyntilupana kuin samalle myyntiluvan haltijalle aiemmin myönnetty myyntilupa.

*39 artikla***Teknisten asiakirjojen suoja-ajat**

1. Teknisten asiakirjojen suoja-ajat ovat seuraavat:
 - a) 10 vuotta naudoille, lihalampaille, sioille, kanoille, koirille ja kissoille tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta;
 - b) 14 vuotta sellaisten naudoille, lihalampaille, sioille, kanoille, koirille ja kissoille tarkoitettujen eläinten mikrobilääkkeiden osalta, jotka sisältävät antimikrobista vaikuttavaa ainetta, joka ei hakemuksen jättämispäivänä ole ollut vaikuttavana aineena unionissa myyntiluvan saaneessa eläinlääkkeessä;
 - c) 18 vuotta mehiläisille tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta;
 - d) 14 vuotta muille kuin a ja c alakohdassa tarkoitetuille eläinlajeille tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta.
2. Teknisten asiakirjojen suojaa sovelletaan päivästä, jona eläinlääkkeelle myönnettiin myyntilupa 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

*40 artikla***Teknisten asiakirjojen suoja-aikojen pidentäminen ja jatkoajat**

1. Jos ensimmäinen myyntilupa on myönnetty useammalle kuin yhdelle 39 artiklan 1 kohdan a tai b alakohdassa tarkoitettulle eläinlajille tai jos 67 artiklan mukaisesti hyväksytään myyntiluvan ehtojen muutos, jolla myyntilupa laajennetaan koskemaan toista 39 artiklan 1 kohdan a tai b alakohdassa tarkoitettua eläinlajia, kyseisessä artiklassa säädettyjä suoja-aikoja on pidennettävä yhdellä vuodella kunkin lisätyn kohde-eläinlajin osalta edellyttäen, että myyntiluvan ehtojen muutosta haettaessa hakemus on jätetty vähintään kolme vuotta ennen 39 artiklan 1 kohdan a tai b alakohdassa säädettyjen suoja-aikojen päättymistä.
2. Jos ensimmäinen myyntilupa on myönnetty useammalle kuin yhdelle 39 artiklan 1 kohdan d alakohdassa tarkoitettulle eläinlajille tai jos 67 artiklan mukaisesti hyväksytään myyntiluvan ehtojen muutos, jolla myyntilupa laajennetaan koskemaan toista eläinlajia, jota ei mainita 39 artiklan 1 kohdan a alakohdassa, 39 artiklassa säädettyä suoja-aikaa on pidennettävä neljällä vuodella edellyttäen, että myyntiluvan ehtojen muutosta haettaessa hakemus on jätetty vähintään kolme vuotta ennen 39 artiklan 1 kohdan d alakohdassa säädetyn suoja-ajan päättymistä.
3. Edellä 39 artiklassa säädetty ensimmäisen myyntiluvan teknisten asiakirjojen suoja-aika, jota on pidennetty jatkoajalla mahdollisten myyntiluvan ehtojen muutosten tai samaan myyntilupaan kuuluvien uusien lupien vuoksi, saa olla enintään 18 vuotta.

▼B

4. Jos hakija, joka hakee eläinlääkkeen myyntilupaa tai myyntiluvan ehtojen muutosta, jättää asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisen hakemuksen jäämien enimmäismäärän vahvistamiseksi yhdessä turvallisuus- ja jäämätutkimusten, prekliinisten tutkimusten ja kliinisten lääketutkimusten kanssa hakumenettelyn aikana, muut hakijat eivät saa viitata kyseisten testien, tutkimusten ja kokeiden tuloksiin viiden vuoden ajan sen myyntiluvan myöntämisestä, jota varten tutkimukset suoritettiin. Kyseisten tulosten käyttökieltoa ei sovelleta, jos toiset hakijat ovat saaneet mainittuja testejä, tutkimuksia ja kokeita koskevan tietojen käyttöluvan.

5. Jos 67 artiklan mukaisesti hyväksytty myyntiluvan ehtojen muutos muuttaa lääkemuotoa, antoreittiä tai annostusta niin, että lääkevirasto arvioi tai 66 artiklassa tarkoitetut toimivaltaiset viranomaiset arvioivat näytetyn toteen, että

a) se vähentää mikrobilääke- tai loislääkeresistenssiä; tai

b) se parantaa eläinlääkkeen hyöty-riskisuhdetta,

asianomaisten prekliinisten tutkimusten tai kliinisten lääketutkimusten tuloksiin sovelletaan neljän vuoden suoja-aikaa.

Kyseisten tulosten käyttökieltoa ei sovelleta, jos toiset hakijat ovat saaneet mainittuja tutkimuksia ja kokeita koskevan tietojen käyttöluvan.

*41 artikla***Patenttioikeudet**

Tarvittavien testien, tutkimusten ja kokeiden tekemistä myyntiluvan hakemiseksi 18 artiklan mukaisesti ei pidetä eläinlääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden patenttioikeuksien tai lisäsuojatodistusta koskevien oikeuksien vastaisena.

*III LUKU***MYYNTILUPAMENETTELYT**

1 j a k s o

**Koko unionissa voimassa oleva myyntilupa
("keskitetty myyntilupa")***42 artikla***Keskitettyä myyntilupaa koskevan menettelyn soveltamisala**

1. Keskitetty myyntilupa on voimassa koko unionissa.

▼B

2. Keskitettyä myyntilupaa koskevaa menettelyä on noudatettava seuraavien eläinlääkkeiden osalta:

- a) eläinlääkkeet, jotka on kehitetty jollakin seuraavista bioteknologisista menetelmistä:
 - i) yhdistelmä-DNA-tekniikka;
 - ii) biologisesti aktiivisia proteiineja koodaavien geenien hallittu ilmentäminen prokaryooteissa ja eukaryooteissa, mukaan lukien muunnellut nisäkässolut;
 - iii) hybridooma- ja monoklonaaliset vasta-ainemenetelmät;
- b) eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu pääasiassa käytettäväksi suorituskyvyn parantajina hoidettujen eläinten kasvun edistämiseksi tai tuotoksen lisäämiseksi;
- c) eläinlääkkeet, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta, jota ei hakemuksen jättämispäivänä ole missään unionissa myyntiluvan saaneessa eläinlääkkeessä;
- d) biologiset eläinlääkkeet, jotka sisältävät muokattuja allogeenisia kudoksia tai soluja tai koostuvat niistä;
- e) uusiin hoitomuotoihin liittyvät eläinlääkkeet.

3. Edellä olevan 2 kohdan d ja e alakohtaa ei sovelleta eläinlääkkeisiin, jotka koostuvat yksinomaan veren komponenteista.

4. Muille kuin 2 kohdassa tarkoitetuille eläinlääkkeille voidaan myöntää keskitetty myyntilupa, jos asianomaiselle eläinlääkkeelle ei ole myönnetty unionissa muuta myyntilupaa.

*43 artikla***Keskitettyä myyntilupaa koskeva hakemus**

1. Keskitettyä myyntilupaa koskeva hakemus jätetään lääkevirastolle. Hakemukseen on liitettävä lääkevirastolle hakemuksen tutkimisesta suoritettava maksu.

2. Eläinlääkkeen keskitettyä myyntilupaa koskevassa hakemuksessa on oltava eläinlääkkeelle yksi ainoa nimi, jota käytetään koko unionissa.

*44 artikla***Keskitettyä myyntilupaa koskeva menettely**

1. Lääkevirasto arvioi 43 artiklassa tarkoitetun hakemuksen. Lääkevirasto laatii arvioinnin tuloksena lausunnon, joka sisältää 33 artiklassa tarkoitetut tiedot.

2. Lääkevirasto antaa 1 kohdassa tarkoitetun lausunnon 210 päivän kuluessa pätevän hakemuksen vastaanottamisesta. Jos edellytetään erityistä asiantuntemusta, määräaikaa voidaan poikkeuksellisesti pidentää enintään 90 päivällä.

▼B

3. Hakija voi pyytää nopeutettua arviointimenettelyä myyntilupahakemukselle, joka koskee sellaista eläinlääkettä, josta on huomattavaa etua eläinten terveyden ja erityisesti terapeuttisen innovoinnin kannalta. Pyyntö on perusteltava asianmukaisesti. Jos lääkevirasto hyväksyy pyynnön, 210 päivän määräaika lyhennetään 150 päivään.
4. Lääkevirasto toimittaa lausunnon hakijalle. Hakija voi 15 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta esittää lääkevirastolle lausunnon uudelleentarkastelua koskevan kirjallisen pyynnön. Tässä tapauksessa sovelletaan 45 artiklaa.
5. Jos hakija ei ole esittänyt kirjallista pyyntöä 4 kohdan mukaisesti, lääkevirasto toimittaa lausunnon ilman aiheutonta viivytystä komissiolle.
6. Komissio voi pyytää lääkevirastolta selvennyksiä lausunnon sisältöön, missä tapauksessa lääkevirasto antaa vastauksen 90 päivän kuluessa.
7. Hakijan on toimitettava tarvittavat käännökset valmisteyhteenvedosta, pakkausselosteesta ja myyntipäällysmarkkinöistä 7 artiklan mukaisesti lääkevirastolle tämän asettamassa määräajassa mutta viimeistään päivänä, jona päätösluonnos toimitetaan toimivaltaisille viranomaisille tämän artiklan 8 kohdan mukaisesti.
8. Komissio valmistelee hakemusta koskevan päätösluonnoksen 15 päivän kuluessa lääkeviraston lausunnon vastaanottamisesta. Jos päätösluonnoksessa puolletaan myyntiluvan myöntämistä, siihen liitetään 1 kohdan mukaisesti laadittu lääkeviraston lausunto. Jos päätösluonnos ei ole lääkeviraston lausunnon mukainen, komissio liittää siihen yksityiskohtaisen selvityksen eroavuuksien syistä. Komissio toimittaa päätösluonnoksen jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.
9. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä päätöksen keskitehtyn myyntiluvan myöntämisestä tai epäämisestä tämän jakson mukaisesti ja lääkeviraston lausunnon perusteella. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
10. Lääkevirasto saattaa lausuntonsa julkisesti saataville poistettuaan siitä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

*45 artikla***Lääkeviraston lausunnon uudelleentarkastelu**

1. Jos hakija pyytää 44 artiklan 4 kohdan mukaisesti, että lääkeviraston lausuntoa tarkastellaan uudelleen, hakijan on 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta esitettävä lääkevirastolle yksityiskohtaiset perustelut tällaiselle pyynnölleen.
2. Lääkevirasto tarkastelee lausuntoaan uudelleen 90 päivän kuluessa pyynnön yksityiskohtaisten perustelujen vastaanottamisesta. Lääkeviraston päätelmät ja niiden perustelut liitetään sen lausuntoon, ja ne ovat erottamaton osa lausuntoa.
3. Lääkevirasto toimittaa lausuntonsa 15 päivän kuluessa sen uudelleentarkastelusta komissiolle ja hakijalle.

▼B

4. Tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetun menettelyn jälkeen sovelletaan 44 artiklan 6–10 kohtaa.

2 jakso

Yhdessä jäsenvaltiossa voimassa oleva myyntilupa ("kansallinen myyntilupa")

46 artikla

Kansallisen myyntiluvan soveltamisala

1. Kansallista myyntilupaa koskeva hakemus on jätettävä sen valtion toimivaltaiselle viranomaiselle, jota varten lupaa haetaan. Toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä kansalliset myyntiluvat tämän jakson ja sovellettavien kansallisten säännösten mukaisesti. Kansallinen myyntilupa on voimassa ainoastaan sen myöntäneen toimivaltaisen viranomaisen jäsenvaltiossa.

2. Kansallista myyntilupaa ei saa myöntää eläinlääkkeelle, joka kuuluu 42 artiklan 2 kohdan soveltamisalaan tai jolle on myönnetty kansallinen myyntilupa tai josta on vireillä kansallista myyntilupaa koskeva hakemus toisessa jäsenvaltiossa.

47 artikla

Kansallista myyntilupaa koskeva menettely

1. Eläinlääkkeen kansallisen myyntiluvan myöntämistä tai epäämistä koskeva menettely on saatettava päätökseen enintään 210 päivän kuluessa pätevän hakemuksen jättämisestä.

2. Toimivaltainen viranomainen laatii arviointiraportin, joka sisältää 33 artiklassa tarkoitetut tiedot.

3. Toimivaltaisen viranomaisen on saatettava arviointiraportti julkisesti saataville poistettuaan siitä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

3 jakso

Useassa jäsenvaltiossa voimassa oleva myyntilupa ("hajautettu myyntilupa")

48 artikla

Hajautetun myyntiluvan soveltamisala

1. Hajautetut myyntiluvat myöntävät niiden jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset, joihin hakija hakee myyntilupaa tämän jakson mukaisesti, jäljempänä 'osallistuvat jäsenvaltiot'. Tällaiset hajautetut myyntiluvat ovat voimassa kyseisissä jäsenvaltioissa.

▼B

2. Hajautettua myyntilupaa ei saa myöntää eläinlääkkeelle, jolle on myönnetty kansallinen myyntilupa tai josta on vireillä myyntilupahakemus, kun hajautettua myyntilupaa haetaan, tai joka kuuluu 42 artiklan 2 kohdan soveltamisalaan.

*49 artikla***Hajautettua myyntilupaa koskeva menettely**

1. Hajautettua myyntilupaa koskeva hakemus on jätettävä toimivaltaiselle viranomaiselle siinä jäsenvaltiossa, jonka hakija on valinnut laatimaan arviointiraportin ja toimimaan tämän jakson mukaisesti, jäljempänä 'viitejäsenvaltio', sekä muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

2. Hakemuksessa on lueteltava osallistuvat jäsenvaltiot.

3. Jos hakija ilmoittaa, että yhtä tai useampaa osallistuvaa jäsenvaltiota ei enää tule pitää osallistuvana jäsenvaltiona, kyseisten jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava viitejäsenvaltion ja muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille kaikki hakemuksen peruuttamiseen liittyvät tiedot, joita ne pitävät merkityksellisinä.

4. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on laadittava 120 päivän kuluessa pätevän hakemuksen vastaanottamisesta arviointiraportti, joka sisältää 33 artiklassa tarkoitetut tiedot, ja toimitettava se muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.

5. Muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tutkittava 4 kohdassa tarkoitettu arviointiraportti 90 päivän kuluessa sen vastaanottamisesta ja ilmoitettava viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, vastustavatko ne arviointiraporttia sillä perusteella, että se saattaisi aiheuttaa vakavan riskin ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava tähän tutkimiseen perustuva arviointiraportti muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.

6. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä on kutsuttava koolle koordinoitiryhmä, joka tutkii arviointiraportin 5 kohdassa tarkoitussa määräajassa.

7. Jos arviointiraportti on myönteinen, ja yksikään toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle vastustavansa arviointiraporttia 5 kohdassa tarkoitetulla tavalla, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on todettava, että asiasta vallitsee yhteisymmärrys, saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta ilman aiheutonta viivytystä hakijalle ja kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. Osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä myyntilupa arviointiraportin mukaisesti 30 päivän kuluessa siitä, kun ne ovat vastaanottaneet sekä viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen ilmoituksen yhteisymmärryksestä että hakijan toimittamat täydelliset käännökset valmisteyhteenvedosta, pakkausselosteesta ja myyntipäällysmerkinnöistä.

▼B

8. Jos arviointiraportti ei ole myönteinen ja yksikään osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut 5 kohdan mukaisesti viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle vastustavansa arviointiraporttia, viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa, että myyntilupa evätään, saattaa menettelyn päätökseen ja ilmoittaa asiasta ilman aiheetonta viivytystä hakijalle ja kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

9. Jos osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ilmoittaa tämän artiklan 5 kohdan mukaisesti viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle vastustavansa arviointiraporttia, sovelletaan 54 artiklassa tarkoitettua menettelyä.

10. Jos jonkin osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen esittää missä tahansa menettelyn vaiheessa 110 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja perusteluja kyseisen eläinlääkkeen kieltämiseksi, tätä jäsenvaltiota ei enää pidetä osallistuvana jäsenvaltiona.

11. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava arviointiraportti julkisesti saataville poistettuaan siitä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

*50 artikla***Hakijan esittämä arviointilausunnon uudelleentarkastelupyynnö**

1. Hakija voi 15 päivän kuluessa 49 artiklan 5 kohdassa tarkoitetun arviointiraportin vastaanottamisesta esittää viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle arviointiraportin uudelleentarkastelua koskevan kirjallisen pyynnön. Tällöin hakijan on toimitettava tällaisen pyynnön yksityiskohtaiset perustelut viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 60 päivän kuluessa arviointiraportin vastaanottamisesta. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on viipymättä toimitettava tämä pyyntö ja sen yksityiskohtaiset perustelut koordinoitiryhmälle.

2. Koordinoitiryhmän on 60 päivän kuluessa arviointiraportin uudelleentarkastelupyynnön yksityiskohtaisten perustelujen vastaanottamisesta tarkasteltava arviointiraporttia uudelleen. Koordinoitiryhmän johtopäätökset ja niiden perustelut liitetään arviointiraporttiin, ja ne ovat erottamaton osa arviointiraporttia.

3. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 15 päivän kuluessa arviointiraportin uudelleentarkastelusta toimitettava arviointiraportti hakijalle.

4. Tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetun menettelyn jälkeen sovelletaan 49 artiklan 7, 8, 10 ja 11 kohtaa.

*4 j a k s o***Kansallisten myyntilupien keskinäinen tunnustaminen***51 artikla***Kansallisten myyntilupien keskinäisen tunnustamisen soveltamisala**

Edellä olevan 47 artiklan mukaisesti myönnetty eläinlääkkeen kansallinen myyntilupa on tunnustettava muissa jäsenvaltioissa 52 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti.



52 artikla

Kansallisten myyntilupien keskinäinen tunnustamismenettely

1. Kansallisen myyntiluvan keskinäistä tunnustamista koskeva hakemus jätetään kansallisen myyntiluvan 47 artiklan mukaisesti myöntäneen jäsenvaltion, jäljempänä 'viitejäsenvaltio', toimivaltaiselle viranomaiselle, ja niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joihin hakija hakee myyntilupaa, jäljempänä 'osallistuvat jäsenvaltiot'.
2. Keskinäistä tunnustamista koskevassa hakemuksessa on lueteltava osallistuvat jäsenvaltiot.
3. Kansallisen myyntiluvan myöntämispäätöksen jälkeen on kuluttava vähintään kuusi kuukautta, ennen kuin kyseisen kansallisen myyntiluvan keskinäistä tunnustamista koskevan hakemuksen voi jättää.
4. Jos hakija ilmoittaa, että yhtä tai useampaa osallistuvaa jäsenvaltiota ei ole enää pidettävä osallistuvana jäsenvaltiona, kyseisten jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava viitejäsenvaltion ja muiden osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille kaikki hakemuksen peruuttamiseen liittyvät tiedot, joita ne pitävät merkityksellisinä.
5. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on laadittava eläinlääkkeestä 90 päivän kuluessa pätevän keskinäistä tunnustamista koskevan hakemuksen vastaanottamisesta päivitetty arviointiraportti, joka sisältää 33 artiklassa tarkoitetut tiedot, ja toimitettava se osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.
6. Osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tutkittava 5 kohdassa tarkoitettu päivitetty arviointiraportti 90 päivän kuluessa sen vastaanottamisesta ja ilmoitettava viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, vastustavatko ne arviointiraporttia sillä perusteella, että eläinlääke saattaisi aiheuttaa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle vakavan riskin. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava tähän tutkimiseen perustuva arviointiraportti osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.
7. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai jonkin osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä on kutsuttava koolle koordinoitiryhmä, joka tutkii päivitetyn arviointiraportin 6 kohdassa tarkoitettussa määräajassa.
8. Jos yksikään osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle vastustavansa päivitettyä arviointiraporttia 6 kohdassa tarkoitettulla tavalla, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on todettava, että asiasta valitsee yhteisymmärrys, saattaa menettelyn päätökseen ja ilmoittaa asiasta ilman aiheetonta viivytystä hakijalle ja kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. Osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä myyntilupa päivitetyn arviointiraportin mukaisesti 30 päivän kuluessa siitä, kun ne ovat vastaanottaneet sekä viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen ilmoituksen yhteisymmärryksestä että hakijan toimittamat täydelliset käännökset valmisteyhteenvedosta, pakkausselostesta ja myyntipäällymerkinnöistä.

▼B

9. Jos jonkin osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ilmoittaa tämän artiklan 6 kohdan mukaisesti viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle vastustavansa päivitettyä arviointiraporttia, sovelletaan 54 artiklassa tarkoitettua menettelyä.

10. Jos jonkin osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen esittää missä tahansa keskinäistä tunnustamista koskevan menettelyn vaiheessa 110 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja perusteluja kyseisen eläinlääkkeen kieltämiseksi, tätä jäsenvaltiota ei enää pidetä osallistuvana jäsenvaltiona.

11. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on asetettava arviointiraportti julkisesti saataville poistettuaan siitä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

5 j a k s o

Myöhempi tunnustaminen keskinäisessä tunnustamismenettelyssä ja hajautetussa myyntilupamenettelyssä

53 artikla

Myyntiluvan myöhempi tunnustaminen uusissa osallistuvissa jäsenvaltioissa

1. Kun 49 artiklassa säädetty hajautettu menettely tai 52 artiklassa säädetty keskinäinen tunnustamismenettely on saatettu päätökseen ja myyntilupa on myönnetty, myyntiluvan haltija voi jättää eläinlääkkeen myyntilupahakemuksen uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja 49 artiklassa tai tapauksen mukaan 52 artiklassa tarkoitetun viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tässä artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti. Edellä 8 artiklassa tarkoitettujen tietojen lisäksi hakemuksessa on oltava seuraavat:

- a) luettelo kaikista kyseistä eläinlääkettä koskevista myyntilupien myöntämis-, keskeyttämis- tai peruuttamispäätöksistä;
- b) tiedot muutoksista, joita myyntiluvan ehtoihin on tehty sen jälkeen, kun myyntilupa myönnettiin hajautetussa menettelyssä 49 artiklan 7 kohdan mukaisesti tai keskinäisessä tunnustamismenettelyssä 52 artiklan 8 kohdan mukaisesti;
- c) tiivistelmäraportti lääketurvatoimintatiedoista.

2. Edellä olevassa 49 artiklassa tai tapauksen mukaan 52 artiklassa tarkoitetun viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava myyntiluvan myöntämispäätös ja mahdolliset muutokset myyntiluvan ehtoihin 60 päivän kuluessa uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, ja sen on kyseisen ajan kuluessa laadittava ja toimitettava päivitetty arviointiraportti myyntiluvasta ja tarvittaessa myyntiluvan ehtojen muutoksista sekä ilmoitettava asiasta hakijalle.

3. Kunkin uuden osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myönnettävä myyntilupa 2 kohdassa tarkoitetun päivitetyn arviointiraportin mukaisesti 60 päivän kuluessa siitä, kun se on vastaanottanut 1 kohdassa tarkoitetut tiedot ja täydelliset käännökset valmisteyhteenvedosta, pakkausmerkinnöistä ja myyntipäällysmarkkinöistä.

▼B

4. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 3 kohdassa säädetään, jos uuden osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisella viranomaisella on perusteita evätä myyntilupa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle mahdollisesti aiheutuvan vakavan riskin vuoksi, sen on viimeistään 60 päivän kuluttua siitä, kun se on vastaanottanut sekä 1 kohdassa tarkoitetut tiedot että tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitetun päivitetyn arviointiraportin, esitettävä vastalauseensa ja perusteltava näkemyksensä yksityiskohtaisesti 49 artiklassa tai tapauksen mukaan 52 artiklassa tarkoitetun viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja mainituissa artikloissa tarkoitettujen osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille sekä hakijalle.

5. Jos uuden osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen esittää vastalauseen 4 kohdan mukaisesti, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on pyrittävä asianmukaisin toimin saamaan aikaan yhteisymmärrys esitetystä vastalauseesta. Viitejäsenvaltion ja uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on pyrittävä kaikkiin tavoin yhteisymmärrykseen toteutettavista toimista.

6. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava hakijalle tilaisuus esittää suullisesti tai kirjallisesti näkemyksensä uuden osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen esittämistä vastalauseista.

7. Kun myyntiluvan jo myöntäneiden jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset ja uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset pääsevät yhteisymmärrykseen viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen toteuttamien toimien tuloksena, uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä myyntilupa 3 kohdan mukaisesti.

8. Jos viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei ole saanut aikaan yhteisymmärrystä osallistuvien jäsenvaltioiden ja uusien osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa viimeistään 60 päivän kuluttua päivästä, jona tämän artiklan 4 kohdassa tarkoitettu vastalause esitettiin, se toimittaa hakemuksen sekä tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitetun päivitetyn arviointiraportin ja uuden osallistuvan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen vastalauseen koordinoitiryhmälle 54 artiklassa säädetyn tarkastelumenettelyn mukaisesti.

6 j a k s o

T a r k a s t e l u m e n e t t e l y

54 artikla

T a r k a s t e l u m e n e t t e l y

1. Jos osallistuvan jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen esittää 49 artiklan 5 kohdan, 52 artiklan 6 kohdan, 53 artiklan 8 kohdan tai 66 artiklan 8 kohdan mukaisesti mainituissa artikloissa tarkoitetun vastalauseen arviointiraportin tai tapauksen mukaan päivitetyn arviointiraportin johdosta, sen on viipymättä esitettävä kyseisen vastalauseen

▼B

yksityiskohtaiset perustelut viitejäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle tai myyntiluvan haltijalle. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on viipymättä toimitettava seikat, joista vallitsee erimielisyys, koordinoitiryhmälle.

2. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 90 päivän määräajassa vastalauseeseen vastaanottamisesta pyrittävä asianmukaisin toimin saamaan aikaan yhteisymmärrys esitetystä vastalauseesta.

3. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava hakijalle tai myyntiluvan haltijalle tilaisuus esittää suullisesti tai kirjallisesti näkemyksensä esitetystä vastalauseesta.

4. Jos 49 artiklan 1 kohdassa, 52 artiklan 1 kohdassa, 53 artiklan 1 kohdassa ja 66 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut toimivaltaiset viranomaiset pääsevät yhteisymmärrykseen, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta hakijalle tai myyntiluvan haltijalle. Osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä myyntilupa tai muutettava myyntiluvan ehtoja.

5. Kun 49 artiklan 1 kohdassa, 52 artiklan 1 kohdassa, 53 artiklan 1 kohdassa ja 66 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut toimivaltaiset viranomaiset pääsevät yksimieliseen sopimukseen myyntiluvan epäämisestä tai myyntiluvan ehtojen muutosten hylkäämisestä, viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta hakijalle tai myyntiluvan haltijalle esittäen epäämisen tai hylkäämisen asianmukaiset perusteet. Osallistuvien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on sitten evättävä myyntilupa tai hylättävä myyntiluvan ehtojen muutos.

6. Jos 49 artiklan 1 kohdassa, 52 artiklan 1 kohdassa, 53 artiklan 1 kohdassa ja 66 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut toimivaltaiset viranomaiset eivät pääse yksimieliseen sopimukseen, koordinoitiryhmä toimittaa vastaavasti 49 artiklan 5 kohdassa, 52 artiklan 6 kohdassa, 53 artiklan 4 kohdassa tai 66 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun arviointiraportin sekä tiedot seikoista, joista vallitsee erimielisyys, komissiolle viimeistään 90 päivän kuluttua tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun vastalauseen esittämisestä.

7. Komissio laatii hakemusta koskevan päätösluonnoksen 30 päivän kuluessa 6 kohdassa tarkoitettujen arviointiraportin ja tietojen vastaanottamisesta. Komissio toimittaa päätösluonnoksen toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle tai myyntiluvan haltijalle.

8. Komissio voi pyytää toimivaltaisilta viranomaisilta tai lääkevirastolta selvennyksiä. Edellä 7 kohdassa säädetyn määräajan kulumisen keskeytetään, kunnes selvennykset on toimitettu.

▼B

9. Jäljempänä olevan 66 artiklan mukaisesti arviointia edellyttäviä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskevan työnjakomenettelyn soveltamiseksi tämän artiklan viittauksia viitejäsenvaltion toimivaltaiseen viranomaiseen on pidettävä viittauksina toimivaltaiseen viranomaiseen, josta on sovittu 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti, ja viittauksia osallistuviin jäsenvaltioihin on pidettävä viittauksina asiaankuuluviin jäsenvaltioihin.

10. Komissio hyväksyy päätösluonnoksen perusteella täytäntöönpanosäädöksillä päätöksen myyntiluvan myöntämisestä, muuttamisesta, epäamisestä tai peruuttamisesta tai myyntiluvan ehtojen muutoksen hylkäämisestä. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*IV LUKU***MYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISET TOIMENPITEET**

1 j a k s o

Unionin valmistetietokanta*55 artikla***Eläinlääkkeitä koskeva unionin tietokanta**

1. Lääkevirasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden kanssa eläinlääkkeitä koskevan unionin tietokannan, jäljempänä 'valmistetietokanta', ja ylläpitää sitä tämän jakson mukaisesti.

2. Valmistetietokannassa on oltava ainakin seuraavat tiedot:

a) eläinlääkkeistä, joille komissio ja toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet myyntiluvan unionissa:

- i) eläinlääkkeen nimi;
- ii) vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet ja vaikuttavan eläinlääkeaineen tai vaikuttavien eläinlääkeaineiden vahvuus;
- iii) valmisteyhteenvedo;
- iv) pakkausseloste;
- v) arviointiraportti;
- vi) luettelot eläinlääkkeen valmistuspaikoista; ja
- vii) päivämäärät, jolloin eläinlääke on saatettu markkinoille jäsenvaltiossa;

b) homeopaattisista eläinlääkkeistä, jotka toimivaltaiset viranomaiset ovat rekisteröineet unionissa V luvun mukaisesti:

- i) rekisteröidyn homeopaattisen eläinlääkkeen nimi;
- ii) pakkausseloste; ja
- iii) luettelot rekisteröidyn homeopaattisen eläinlääkkeen valmistuspaikoista;

c) eläinlääkkeet, joiden käyttö on sallittua jäsenvaltiossa 5 artiklan 6 kohdan mukaisesti;

▼B

d) kunkin eläinlääkkeen vuosittainen myyntimäärä ja tiedot sen saatavuudesta.

3. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä tarvittavat toimenpiteet ja käytännön järjestelyt, jotka koskevat seuraavia:

a) valmistetietokannan tekniset eritelvät, mukaan lukien sähköinen tietojenvaihtomekanismi tietojen vaihtamiseksi käytössä olevien kansallisten järjestelmien kanssa ja tietojen sähköisen toimittamisen esitysmuoto;

b) valmistetietokannan toimintaa koskevat käytännön järjestelyt, erityisesti kaupallisesti luottamuksellisten tietojen suojan ja tietojenvaihdon turvallisuuden varmistamiseksi;

c) yksityiskohtaiset eritelvät valmistetietokantaan sisällytettävistä ja siinä päivitettävistä ja jaettavista tiedoista ja siitä, kuka nämä toiminnot suorittaa;

d) valmiussuunnitelmat, joita sovelletaan, jos jokin valmistetietokannan toiminnoista ei ole käytettävissä;

e) tarvittaessa tiedot, jotka valmistetietokantaan on sisällytettävä tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen lisäksi.

Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*56 artikla***Tietojen saanti valmistetietokannasta**

1. Toimivaltaisilla viranomaisilla, lääkevirastolla ja komissiolla on valmistetietokannan tietojen täydet käyttöoikeudet.

2. Myyntiluvan haltijoilla on täydet käyttöoikeudet omia myyntilupiaan koskeviin valmistetietokannan tietoihin.

3. Yleisöllä on oikeus saada mutta ei mahdollisuutta muuttaa valmistetietokannan tietoja, jotka koskevat eläinlääkkeiden luetteloa, niiden valmisteyhteenvetoja, pakkausselosteita ja arviointiraportteja, sen jälkeen kun toimivaltainen viranomainen on poistanut niistä kaikki kaupallisesti luottamukselliset tiedot.

*2 j a k s o***Jäsenvaltioiden keräämät tiedot ja myyntiluvan haltijan velvollisuudet***57 artikla***Tietojen keruu eläimille käytetyistä mikrobilääkkeistä**

1. Jäsenvaltioiden on kerättävä asiaan liittyvää ja vertailukelpoista tietoa eläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden myyntimääristä ja käytöstä, etenkin jotta voidaan suoraan tai välillisesti arvioida niiden käyttöä

▼B

elintarviketuotantoeläimille tuotantotiloilla, tämän artiklan mukaisesti ja 5 kohdassa säädettyissä määräajoissa.

2. Jäsenvaltioiden on lähetettävä lääkevirastolle kootut tiedot eläimille käytettyjen mikrobilääkkeiden myyntimääristä ja käytöstä eläinlajeittain ja mikrobilääketyypeittäin 5 kohdan mukaisesti ja siinä tarkoitetuissa määräajoissa. Lääkevirasto tekee yhteistyötä jäsenvaltioiden ja unionin muiden virastojen kanssa kyseisten tietojen analysoimiseksi ja julkaisee vuosittaisen kertomuksen. Lääkevirasto ottaa kyseiset tiedot huomioon mahdollisia asiaan liittyviä ohjeita ja suosituksia hyväksyessään.

3. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä artiklaa määrittämällä vaatimukset, jotka koskevat seuraavia:

- a) eläimille käytettävien mikrobilääkkeiden tyypit, joista tietoja on kerättävä;
- b) jäsenvaltioiden ja lääkeviraston käyttöönottamat laadunvarmistusmenettelyt tietojen laadun ja vertailukelpoisuuden varmistamiseksi; sekä
- c) säännöt menetelmille, joilla kerätään tietoja mikrobilääkkeiden käytöstä eläimille ja menetelmälle, jolla kyseiset tiedot toimitetaan lääkevirastolle.

4. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä tämän artiklan mukaisesti kerättävien tietojen muodon. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

5. Jäsenvaltioiden on voitava soveltaa tässä artiklassa säädettyihin velvollisuuksiin vaiheittaista lähestymistapaa seuraavasti:

- a) kahden vuoden kuluessa 28 päivästä tammikuuta 2022 on kerättävä tiedot ainakin lajeista ja tuotantomuodoista, jotka sisältyvät komission täytäntöönpanopäätökseen 2013/652/EU⁽⁶⁾ sellaisena kuin se oli 11 päivänä joulukuuta 2018;
- b) viiden vuoden kuluessa 28 päivästä tammikuuta 2022 on kerättävä tiedot kaikista elintarviketuotantoeläinten lajeista;
- c) kahdeksan vuoden kuluessa 28 päivästä tammikuuta 2022 on kerättävä tiedot kaikista muista kasvatettavista tai pidettävistä eläimistä.

6. Edellä olevan 5 kohdan c alakohdan säännökset eivät velvoita keräämään tietoja luonnollisilta henkilöiltä, jotka pitävät seuraeläimiä.

58 artikla

Myyntiluvan haltijan velvollisuudet

1. Myyntiluvan haltija on vastuussa eläinlääkkeen kaupan pitämisestä. Edustajan nimeäminen ei vapauta myyntiluvan haltijaa oikeudellisesta vastuusta.

⁽⁶⁾ Komission täytäntöönpanopäätös 2013/652/EU, annettu 12 päivänä marraskuuta 2013, zoonoottisten ja indikaattoribakteerien mikrobilääkeresistenssin seurannasta ja raportoinnista (EUVL L 303, 14.11.2013, s. 26).

▼B

2. Myyntiluvan haltijan on vastuunsa rajoissa varmistettava eläinlääkkeensä riittävä ja keskeytymätön toimittaminen.
3. Sen jälkeen kun myyntilupa on myönnetty, myyntiluvan haltijan on kyseisessä myyntilupahakemuksessa ilmoitettujen valmistusprosessin ja valvonnan menetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja tehtävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta eläinlääkkeen valmistus ja valvonta tapahtuisi yleisesti hyväksytyjen tieteellisten menetelmien mukaisesti. Tällaisten muutosten tekemiseen on sovellettava tämän luvun 3 jaksossa säädettyjä menettelyjä.
4. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat pidetään nykyisen tieteellisen tietämyksen tasalla.
5. Myyntiluvan haltija ei saa saattaa rinnakkaiseläinlääkettä ja hybridieläinlääkettä unionin markkinoille, ennen kuin viite-eläinlääkkeen 39 ja 40 artiklassa tarkoitettu teknisten asiakirjojen suoja-aika on päättynyt.
6. Myyntiluvan haltijan on kirjattava valmistetietokantaan päivämäärät, jolloin sen myyntiluvan saaneet eläinlääkkeet on saatettu markkinoille, ja tiedot kunkin eläinlääkkeen saatavuudesta kussakin asiaankuuluvassa jäsenvaltiossa sekä tarvittaessa päivämäärät, jolloin kyseiset myyntiluvat on mahdollisesti keskeytetty tai peruutettu.
7. Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä toimitettava niille riittävä määrä näytteitä, jotta voidaan tehdä unionin markkinoille saatettua myyntiluvan haltijan eläinlääkettä koskevia tarkastuksia.
8. Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä tarjottava teknistä asiantuntemusta eläinlääkejäämien määrittämiseksi käytettävän analyysimenetelmän käyttöönoton helpottamiseksi asetuksen (EU) 2017/625 nojalla nimetyssä Euroopan unionin vertailulaboratoriossa.
9. Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston pyynnöstä toimitettava kyseisessä pyynnössä asetetussa määräajassa tietoja, jotka osoittavat hyöty-riskisuhteen olevan edelleen suotuisa.
10. Myyntiluvan haltijan on viipymättä ilmoitettava myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan komissiolle toimivaltaisen viranomaisen tai kolmannen maan viranomaisen asettamista kielloista tai rajoituksista sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen eläinlääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin, mukaan lukien 81 artiklan mukaisesti toteutetun signaalien hallinnointiprosessin tulokset.
11. Myyntiluvan haltijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan komissiolle tai lääkevirastolle asetetussa määräajassa kaikki hallussaan olevat kyseisen eläinlääkkeen myyntimääriin liittyvät tiedot.
12. Myyntiluvan haltijan on kirjattava valmistetietokantaan tiedot kunkin eläinlääkkeensä vuosittaisesta myyntimäärästä.

▼B

13. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava viipymättä myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan komissiolle kaikki toimet, joihin se aikoo ryhtyä eläinlääkkeen kaupan pitämisen lopettamiseksi, ennen näiden toimien toteuttamista ja ilmoitetaan syyt toimiinsa.

*59 artikla***Pienet ja keskisuuret yritykset**

Jäsenvaltioiden on kansallisen lainsäädäntönsä mukaisesti toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä antaakseen pienille ja keskisuurille yrityksille tämän asetuksen vaatimusten noudattamista koskevaa neuvontaa.

3 j a k s o

Myyntiluvan ehtojen muuttaminen*60 artikla***Myyntiluvan ehtojen muutokset**

1. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä luettelon myyntiluvan ehtojen muutoksista, jotka eivät edellytä arviointia. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettuja täytäntöönpanosäädöksiä hyväksyessään komissio ottaa huomioon seuraavat perusteet:

- a) onko muutosten tieteellinen arviointi tarpeen kansanterveydelle tai eläinten terveydelle taikka ympäristölle aiheutuvan riskin määrittämiseksi;
- b) vaikuttavatko muutokset eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon;
- c) muuttavatko muutokset vain vähäisesti valmisteyhteenvetoa;
- d) ovatko muutokset luonteeltaan hallinnollisia.

*61 artikla***Myyntiluvan ehtojen muutokset, jotka eivät edellytä arviointia**

1. Jos myyntiluvan ehtojen muutos sisältyy 60 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistettuun luetteloon, myyntiluvan haltijan on kirjattava muutos valmistetietokantaan ja liitettävä tarvittaessa mukaan valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat tai pakkausseloste 7 artiklassa säädetyillä kielillä 30 päivän kuluessa kyseisen muutoksen täytäntöönpanosta.

2. Tarvittaessa toimivaltainen viranomainen muuttaa tai, jos eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa keskitettyä myyntilupaa koskevan menettelyn mukaisesti, komissio muuttaa täytäntöönpanosäädöksillä myyntilupaa tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun tapaan kirjatun muutoksen mukaisesti. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

▼B

3. Viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai, kun kyse on kansallisen myyntiluvan ehtojen muuttamisesta, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio ilmoittaa myyntiluvan haltijalle ja asiaankuuluvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutoksen hyväksymisestä tai hylkäämisestä kirjaamalla kyseisen tiedon valmistetietokantaan.

*62 artikla***Arviointia edellyttäviä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskeva hakemus**

1. Jos myyntiluvan ehtojen muutos ei sisälly 60 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistettuun luetteloon, myyntiluvan haltijan on jätettävä arviointia edellyttäviä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskeva hakemus myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle. Hakemus on toimitettava sähköisesti.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettussa hakemuksessa on oltava

- a) myyntiluvan ehtojen muutoksen kuvaus;
- b) myyntiluvan ehtojen muutoksen kannalta merkitykselliset 8 artiklassa tarkoitetut tiedot;
- c) yksityiskohtaiset tiedot myyntiluvista, joihin hakemus vaikuttaa;
- d) jos myyntiluvan ehtojen muutos johtaa muihin välillisiin saman myyntiluvan ehtojen muutoksiin, kyseisten välillisten myyntiluvan ehtojen muutosten kuvaus;
- e) jos myyntiluvan ehtojen muutos koskee keskinäisen tunnustamismenettelyn tai hajautetun menettelyn mukaisesti myönnettyjä myyntilupia, luettelo kyseiset myyntiluvat myöntäneistä jäsenvaltioista.

*63 artikla***Välilliset muutokset valmistetietoihin**

Jos myyntiluvan ehtojen muutos aiheuttaa välillisiä muutoksia valmisteyhteenvetoon, myyntipäällyksmerkintöihin tai pakkausselosteeseen, kyseisiä välillisiä muutoksia pidetään myyntiluvan ehtojen muutosta koskevaa hakemusta tutkittaessa osana tätä muutoshakemusta.

*64 artikla***Myyntiluvan ehtojen muutosten ryhmät**

Kun myyntiluvan haltija hakee samaan myyntilupaan useaa sellaista myyntiluvan ehtojen muutosta, jota ei mainita 60 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistetussa luettelossa, tai useaan myyntilupaan yhtä sellaista myyntiluvan ehtojen muutosta, jota ei mainita kyseisessä luettelossa, kyseinen myyntiluvan hakija voi jättää yhden hakemuksen, joka koskee kaikkia myyntiluvan ehtojen muutoksia.



65 artikla

Työnjakomenettely

1. Kun myyntiluvan haltija hakee useaan myyntilupaan, jotka kuuluvat samalle myyntiluvan haltijalle ja jotka ovat eri toimivaltaisten viranomaisten tai komission myöntämiä, yhtä tai useampaa sellaista myyntiluvan ehtojen muutosta, joka on identtinen kaikissa asiaankuuluvissa jäsenvaltioissa ja jota ei mainita 60 artiklan 1 kohdan mukaisesti vahvistetussa luettelossa, kyseisen myyntiluvan haltijan on jätettävä identtinen hakemus kaikkien asiaankuuluvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja, jos hakemukseen sisältyy keskitetyn myyntiluvan saaneen eläinlääkkeen myyntiluvan ehtojen muutos, lääkevirastolle.

2. Jos jokin tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista myyntiluvista on keskitetty myyntilupa, lääkevirasto arvioi hakemuksen 66 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti.

3. Jos mikään tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista myyntiluvista ei ole keskitetty myyntilupa, koordinoitiryhmä sopii, mille myyntiluvan myöntäneistä toimivaltaisista viranomaisista annetaan tehtäväksi arvioida hakemus 66 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti.

4. Komissio voi vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä työnjakomenettelyn toimintaa koskevat tarvittavat järjestelyt. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

66 artikla

Arviointia edellyttäviä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskeva menettely

1. Jos myyntiluvan ehtojen muutosta koskeva hakemus täyttää 62 artiklassa säädetyt vaatimukset, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovittu toimivaltainen viranomainen tai viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen antaa 15 päivän kuluessa ilmoituksen pätevän hakemuksen vastaanottamisesta.

2. Jos hakemus on puutteellinen, toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovittu toimivaltainen viranomainen tai viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vaatii myyntiluvan haltijaa toimittamaan puuttuvat tiedot ja asiakirjat kohtuullisen määräajan kuluessa.

3. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovittu toimivaltainen viranomainen tai viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen arvioi hakemuksen ja laatii myyntiluvan ehtojen muutoksesta arviointiraportin tai vastaavasti lausunnon 33 artiklan mukaisesti. Arviointiraportti tai lausunto on laadittava 60 päivän kuluessa pätevän hakemuksen vastaanottamisesta. Jos myyntiluvan ehtojen muutoksia koskevan hakemuksen arviointi vaatii enemmän aikaa monimutkaisuutensa vuoksi, asianomainen toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi pidentää tätä aikaa 90 päiväksi. Tällaisessa tapauksessa asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on ilmoitettava asiasta myyntiluvan haltijalle.

▼B

4. Asianomainen toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi 3 kohdassa tarkoitettussa määräajassa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan lisätietoja asetetussa määräajassa. Menettely keskeytetään, kunnes pyydetyt lisätiedot on toimitettu.

5. Jos 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon laatii lääkevirasto, se toimittaa lausunnon komissiolle ja myyntiluvan haltijalle.

6. Jos lääkevirasto laatii tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon 65 artiklan 2 kohdan mukaisesti, se toimittaa lausunnon asiaankuuluvien jäsenvaltioiden kaikille toimivaltaisille viranomaisille, komissiolle ja myyntiluvan haltijalle.

7. Jos 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovittu toimivaltainen viranomainen tai viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen laatii tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetun arviointiraportin, se toimitetaan kaikkien asiaankuuluvien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja myyntiluvan haltijalle.

8. Jos jokin toimivaltainen viranomainen ei ole yhtä mieltä vastaanottamastaan tämän artiklan 7 kohdassa tarkoitetusta arviointiraportista, sovelletaan 54 artiklassa säädettyä tarkastelumenettelyä.

9. Jollei 8 kohdassa säädetystä mahdollisesti sovellettavasta menettelystä muuta johdu, 3 kohdassa tarkoitettu lausunto tai arviointiraportti toimitetaan menettelyn tulosten perusteella viipymättä myyntiluvan haltijalle.

10. Myyntiluvan haltija voi 15 päivän kuluessa lausunnon tai arviointiraportin vastaanottamisesta esittää toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovitulle toimivaltaiselle viranomaiselle tai viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle lausunnon tai arviointiraportin uudelleentarkastelua koskevan kirjallisen pyynnön. Yksityiskohtaiset perustelut uudelleentarkastelua koskevan pyynnön esittämiseen on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovitulle toimivaltaiselle viranomaiselle tai viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 60 päivän kuluessa lausunnon tai arviointiraportin vastaanottamisesta.

11. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto, 65 artiklan 3 kohdan mukaisesti sovittu toimivaltainen viranomainen tai viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tarkastelee uudelleen lausunnon tai arviointiraportin kohtia, jotka myyntiluvan haltija on eriteltyt uudelleentarkastelua koskevassa pyynnössä, ja antaa uudelleen tarkastellun lausunnon tai arviointiraportin 60 päivän kuluessa uudelleentarkastelua koskevan pyynnön perustelujen vastaanottamisesta. Tehtyjen päätelmien perustelut on liitettävä uudelleentarkasteltuun lausuntoon tai arviointiraporttiin.

*67 artikla***Arviointia edellyttäviä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskevien menettelyjen päättämistoimenpiteet**

1. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio tai 62 artiklan 2 kohdan e alakohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvien

▼B

jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset muuttavat myyntilupaa tai hylkäävät myyntiluvan ehtojen muutoksen 66 artiklassa tarkoitetun lausunnon tai arviointiraportin mukaisesti 30 päivän kuluessa siitä, kun 66 artiklassa säädetty menettely on saatettu päätökseen ja myyntiluvan haltijalta on saatu täydelliset käännökset valmisteyhteenvedosta, myyntipäällyksmerkinnöistä ja pakkausselosteesta, ja ilmoittavat myyntiluvan haltijalle hylkäämisen perustelut.

2. Kun kyseessä on keskitetty myyntilupa, komissio valmistelee myyntiluvan ehtojen muutosta koskevan päätösluonnoksen. Jos päätösluonnos ei ole lääkeviraston lausunnon mukainen, komissio antaa yksityiskohtaisen selvityksen syistä, joiden vuoksi lääkeviraston lausuntoa ei ole noudatettu. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksillä päätöksen myyntiluvan muuttamisesta tai myyntiluvan ehtojen muutoksen hylkäämisestä. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

3. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio ilmoittaa viipymättä myyntiluvan haltijalle muutetusta myyntiluvasta.

4. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio, lääkevirasto tai 62 artiklan 2 kohdan e alakohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvien jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset päivittävät valmistetietokannan vastaavasti.

*68 artikla***Arviointia edellyttävien myyntiluvan ehtojen muutosten täytäntöönpano**

1. Myyntiluvan haltija saa panna täytäntöön arviointia edellyttävän myyntiluvan ehtojen muutoksen vasta sen jälkeen, kun toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan komissio on muuttanut myyntiluvan myöntämispäätöstä kyseisen myyntiluvan ehtojen muutoksen mukaisesti, asettanut täytäntöönpanolle määräajan ja ilmoittanut asiasta myyntiluvan haltijalle 67 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

2. Myyntiluvan haltijan on toimitettava viipymättä kaikki myyntiluvan ehtojen muutoksen täytäntöönpanoon liittyvät tiedot siinä tapauksessa, että toimivaltainen viranomainen tai komissio pyytää niitä.

4 j a k s o

Kansallisen myyntiluvan saaneiden valmisteiden valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistaminen*69 artikla***Eläinlääkkeen valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamisen soveltamisala**

Yhdenmukaistettu valmisteyhteenvedo on laadittava 70 ja 71 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti seuraaville:

▼B

- a) viite-eläinlääkkeet, joiden vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus on sama, joilla on sama lääkekuoto ja joille on myönnetty myyntilupa 47 artiklan mukaisesti eri jäsenvaltioissa samalle myyntiluvan haltijalle;
- b) rinnakkaiseläinlääkkeet ja hybridieläinlääkkeet.

*70 artikla***Viite-eläinlääkkeiden valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamismenettely**

1. Toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava vuosittain koordinoitiryhmälle luettelo viite-eläinlääkkeistä, joille on myönnetty myyntilupa 47 artiklan mukaisesti, ja kyseisten viite-eläinlääkkeiden valmisteyhteenvedot, jos näihin valmisteyhteenvedoihin olisi toimivaltaisen viranomaisen mukaan sovellettava yhdenmukaistamismenettelyä.

2. Myyntiluvan haltija voi hakea viite-eläinlääkkeen valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamismenettelyn soveltamista toimittamalla koordinoitiryhmälle luettelon kyseisen eläinlääkkeen eri nimistä ja eri valmisteyhteenvedoista, joille on myönnetty myyntilupa 47 artiklan mukaisesti eri jäsenvaltioissa.

3. Koordinointiryhmän on jäsenvaltioiden 1 kohdan mukaisesti toimitettavat luettelot tai myyntiluvan haltijalta 2 kohdan mukaisesti mahdollisesti saadun hakemuksen huomioon ottaen laadittava vuosittain ja julkaistava luettelo viite-eläinlääkkeistä, joiden valmisteyhteenvedot yhdenmukaistetaan, ja nimettävä viitejäsenvaltio kullekin asianomaiselle viite-eläinlääkkeelle.

4. Koordinointiryhmä voi laatiessaan luetteloja viite-eläinlääkkeistä, joiden valmisteyhteenvedot yhdenmukaistetaan, päättää priorisoida valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamiseen liittyvän työnsä ottaen huomioon lääkeviraston suositukset viite-eläinlääkkeiden luokasta tai ryhmästä, joka on yhdenmukaistettava ihmisten tai eläinten terveyden tai ympäristön suojelemiseksi, mukaan lukien ympäristölle aiheutuvien riskien hallintatoimenpiteet.

5. Myyntiluvan haltijan on tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava koordinoitiryhmälle yhteenvedo, jossa eritellään valmisteyhteenvedojen erot, sen oma ehdotus yhdenmukaistetuksi valmisteyhteenvedoksi, pakkausseloste ja myyntipäällyksimerkinnot 7 artiklan mukaisesti sekä näiden tueksi asiaankuuluvat olemassa olevat tiedot, jotka on toimitettu 8 artiklan mukaisesti ja jotka ovat merkityksellisiä kyseisen yhdenmukaistamishetimituksen kannalta.

▼B

6. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 180 päivän kuluessa 5 kohdassa tarkoitettujen tietojen vastaanottamisesta tutkittava myyntiluvan haltijaa kuullen 5 kohdan mukaisesti toimitetut asiakirjat, laadittava raportti ja toimitettava se koordinoitiryhmälle ja myyntiluvan haltijalle.

7. Jos koordinoitiryhmä raportin saatuaan pääsee yksimieliseen sopimukseen valmisteyhteenvedosta, viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa, että asiasta vallitsee yhteisymmärrys, saattaa menettelyn päätökseen, ilmoittaa asiasta myyntiluvan haltijalle ja toimittaa samalle myyntiluvan haltijalle yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon.

8. Myyntiluvan haltija toimittaa toimivaltaisille viranomaisille kussakin asiaankuuluvassa jäsenvaltiossa tarvittavat käännökset valmisteyhteenvedosta, pakkausselosteesta ja myyntipäällyksmerkinnöistä 7 artiklan mukaisesti koordinoitiryhmän asettamassa määräajassa.

9. Kun on päästy yhteisymmärrykseen 7 kohdan mukaisesti, kunkin asiaankuuluvan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten on muutettava myyntiluvan ehtoja yhteisymmärryksen mukaisesti 30 päivän kuluessa 8 kohdassa tarkoitettujen käännösten vastaanottamisesta.

10. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on pyrittävä asianmukaisin toimin saamaan koordinoitiryhmässä aikaan yhteisymmärrys ennen 11 kohdassa tarkoitettua menettelyn käynnistämistä.

11. Jos yhteisymmärrystä ei saavuteta, koska yhdenmukaistetusta valmisteyhteenvedosta ei tämän artiklan 10 kohdassa tarkoitetuista pyrkimyksistä huolimatta päästä yksimielisyyteen, sovelletaan 83 ja 84 artiklan mukaista unionin etua koskevan asian käsittelypyyntömenettelyä.

12. Jotta saavutettu valmisteyhteenvedon yhdenmukaistamisen taso voidaan säilyttää, asianomaisten myyntilupien ehtojen mahdollisissa tulevilla muutoksissa on noudatettava keskinäistä tunnustamismenettelyä.

*71 artikla***Rinnakkaiseläinlääkkeiden ja hybridieläinlääkkeiden valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamismenettely**

1. Kun 70 artiklassa tarkoitettu menettely on saatettu päätökseen ja on päästy sopimukseen viite-eläinlääkkeen yhdenmukaistetusta valmisteyhteenvedosta, rinnakkaiseläinlääkkeiden myyntiluvan haltijoiden on haettava 60 päivän kuluessa kunkin jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten päätöksestä ja 62 artiklan mukaisesti asianmukaisten rinnakkaiseläinlääkkeiden valmisteyhteenvedojen seuraavien osien yhdenmukaistamista soveltuvien osin:

a) kohde-eläinlajit;

b) 35 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettut kliiniset tiedot;

c) varoaika.

▼B

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, kun on kyse sellaista hybridieläinlääkettä koskevasta myyntiluvasta, jonka tueksi on esitetty täydentäviä prekliinisiä tutkimuksia tai kliinisiä lääketutkimuksia, 1 kohdassa tarkoitettuja asiaankuuluvia valmisteyhteenvedon osia ei pidetä yhdenmukaistettavina.

3. Rinnakkaiseläinlääkkeen ja hybridieläinlääkkeen myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että niiden valmisteita koskevat valmisteyhteenvedot ovat olennaisilta osiltaan samanlaiset kuin viite-eläinlääkkeellä.

*72 artikla***Ympäristöturvallisuutta koskevat asiakirjat ja tiettyjen eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi**

Edellä olevan 70 artiklan 1 kohdassa tarkoitettussa luettelossa ei saa olla viite-eläinlääkettä, joka on saanut myyntiluvan ennen 1 päivää lokakuuta 2005, joka on todettu mahdollisesti haitalliseksi ympäristölle ja josta ei ole tehty ympäristöriskien arviointia.

Jos viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan ennen 1 päivää lokakuuta 2005 ja on todettu mahdollisesti haitalliseksi ympäristölle eikä siitä ole tehty ympäristöriskien arviointia, toimivaltaisen viranomaisen on pyydettävä myyntiluvan haltijaa päivittämään asiaankuuluvat 8 artiklan 1 kohdan b alakohdassa tarkoitetut ympäristöturvallisuutta koskevat asiakirjat ottaen huomioon 156 artiklassa tarkoitetun tarkastelun ja tarvittaessa tällaisten viite-eläinlääkkeiden rinnakkaiseläinlääkkeistä tehdyn ympäristöriskien arvioinnin.

5 j a k s o**L ä ä k e t u r v a t o i m i n t a***73 artikla***Unionin lääketurvajärjestelmä**

1. Jäsenvaltiot, komissio, lääkevirasto ja myyntiluvan haltijat tekevät yhteistyötä sellaisen unionin lääketurvajärjestelmän perustamiseksi ja ylläpitämiseksi, jonka avulla suoritetaan myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden turvallisuuteen ja tehoon liittyviä lääketurvatoimintatehtäviä hyöty-riskisuhteen jatkuvan arvioinnin varmistamiseksi.

2. Toimivaltaiset viranomaiset, lääkevirasto ja myyntiluvan haltijat toteuttavat tarvittavat toimenpiteet asettaakseen saataville erilaisia keinoja ilmoittaa ja kannustavat ilmoittamaan seuraavista epäillyistä haittatapahtumista:

- a) mikä tahansa eläimelle ilmaantuva eläinlääkkeen aiheuttama haitallinen ja tahaton vaikutus;
- b) mikä tahansa havainto eläinlääkkeen tehottomuudesta sen jälkeen, kun sitä on annettu eläimelle, riippumatta siitä, onko lääkettä annettu valmisteyhteenvedon mukaisesti;

▼B

- c) mikä tahansa ympäristövahinko, joka on havaittu sen jälkeen, kun eläimelle on annettu eläinlääkettä;
- d) mikä tahansa eläinlääkkeelle altistuneella ihmisellä esiintyvä haitallinen vaikutus;
- e) mikä tahansa havainto farmakologisesti vaikuttavasta aineesta tai merkkijäämästä eläinperäisessä tuotteessa, jonka määrä ylittää asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti asetetut jäämien enimmäismäärät asetetun varoajan noudattamisen jälkeen;
- f) mikä tahansa epäilty tartunnanaiheuttajan leviäminen eläinlääkkeen välityksellä;
- g) mikä tahansa eläimelle ilmaantuva ihmisille tarkoitettun lääkkeen aiheuttama haitallinen ja tahaton vaikutus.

*74 artikla***Unionin lääketurvatiетokanta**

1. Toimien yhteistyössä jäsenvaltioiden kanssa lääkevirasto perustaa 73 artiklan 2 kohdassa tarkoitetuista epäillyistä haittapahtumista ilmoittamista ja niiden kirjaamista varten unionin lääketurvatiетokannan, jäljempänä 'lääketurvatiетokanta', ja ylläpitää sitä; lääketurvatiетokantaan on sisällytettävä myös tieto 77 artiklan 8 kohdassa tarkoitettusta, lääketurvatoiminnasta vastaavasta kelpoisuusehdot täyttävästä henkilöstä, lääketurvajärjestelmän kantatiedoston viitenumerot, signaalien hallinnointiprosessin tulokset ja 126 artiklan mukaisten lääketurvatarkastusten tulokset.
2. Lääketurvatiетokannan ja 55 artiklassa tarkoitettun valmistetiетokannan on oltava yhteen liitettyjä.
3. Virasto laatii yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa lääketurvatiетokannan toiminnalliset eritelmät.
4. Lääkevirasto varmistaa, että ilmoitetut tiedot lisätään lääketurvatiетokantaan ja asetetaan saataville 75 artiklan mukaisesti.
5. Lääketurvatiетokantajärjestelmä perustetaan tietojenkäsittelyverkoksi, joka mahdollistaa tietojen siirtämisen jäsenvaltioiden, komission, lääkeviraston ja myyntiluvan haltijoiden välillä sen varmistamiseksi, että lääketurvatoimintatietoihin liittyvässä hälytystilanteessa voidaan harkita eri riskinhallintavaihtoehtoja ja mahdollisia asianmukaisia toimenpiteitä 129, 130 ja 134 artiklan mukaisesti.

*75 artikla***Tietojen saanti lääketurvatiетokannasta**

1. Toimivaltaisilla viranomaisilla on lääketurvatiетokannan täydet käyttöoikeudet.

▼B

2. Myyntiluvan haltijoilla on pääsy lääketurvatietokannan tietoihin eläinlääkkeistä, joille niillä on myyntilupa, ja muihin ei-luottamuksellisiin tietoihin eläinlääkkeistä, joille niillä ei ole myyntilupaa, siinä laajuudessa kuin se on tarpeen, jotta ne voivat täyttää niille 77, 78 ja 81 artiklassa tarkoitetut lääketurvatoimintaan liittyvät velvollisuudet.

3. Yleisöllä on oikeus saada mutta ei mahdollisuutta muuttaa seuraavia lääketurvatietokannan tietoja:

a) vuosittain ilmoitettujen epäiltyjen haittatapahtumien määrä ja, viimeistään kahden vuoden kuluessa 28 päivästä tammikuuta 2022, esiintyvyys, eriteltyinä eläinlääkkeen, eläinlajin ja epäillyn haittatapahtuman tyypin mukaisesti;

b) myyntiluvan haltijan suorittaman 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun eläinlääkkeitä tai eläinlääkkeiden ryhmää koskevan signaalien hallintoprosessin tulokset.

*76 artikla***Epäilyistä haittatapahtumista ilmoittaminen ja niiden kirjaaminen**

1. Toimivaltaisten viranomaisten on kirjattava lääketurvatietokantaan kaikki niille ilmoitetut epäillyt haittatapahtumat, jotka ovat tapahtuneet niiden jäsenvaltion alueella, 30 päivän kuluessa epäiltyä haittatapahtumaa koskevan ilmoituksen vastaanottamisesta.

2. Myyntiluvan haltijoiden on kirjattava lääketurvatietokantaan kaikki niille ilmoitetut epäillyt haittatapahtumat, jotka ovat tapahtuneet unionissa tai kolmannessa maassa tai jotka on julkaistu tieteellisissä julkaisuissa ja jotka liittyvät eläinlääkkeisiin, joille niillä on myyntilupa, viipymättä ja viimeistään 30 päivän kuluessa epäiltyä haittatapahtumaa koskevan ilmoituksen vastaanottamisesta.

3. Lääkevirasto voi pyytää myyntiluvan haltijaa keräämään 73 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen lisäksi tiettyjä lääketurvatoimintatietoja keskitetyn myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä tai, jos ne kuuluvat 82 artiklassa tarkoitetun unionin etua koskevan asian käsittelypyynnön soveltamisalaan, kansallisen myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä, ja suorittamaan markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevia tutkimuksia. Lääkeviraston on perusteltava pyyntönsä yksityiskohtaisesti, asetettava asianmukainen määräaika ja ilmoitettava asiasta toimivaltaisille viranomaisille.

4. Toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää myyntiluvan haltijaa keräämään 73 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen lisäksi tiettyjä lääketurvatoimintatietoja kansallisen myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä ja suorittamaan markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevia tutkimuksia. Toimivaltaisen viranomaisen on perusteltava pyyntönsä yksityiskohtaisesti, asetettava asianmukainen määräaika ja ilmoitettava asiasta muille toimivaltaisille viranomaisille ja lääkevirastolle.

*77 artikla***Lääketurvatoimintaan liittyvät myyntiluvan haltijan velvollisuudet**

1. Myyntiluvan haltijoiden on lääketurvatoimintaan liittyvien velvollisuuksiensa täyttämiseksi perustettava järjestelmä tietojen keräämiseksi, kokoamiseksi ja arvioimiseksi epäillyistä haittatapahtumista, jotka koskevat eläinlääkkeitä, joille niillä on myyntilupa, jäljempänä 'lääketurvajärjestelmä', ja ylläpidettävä sitä.
2. Myyntiluvan haltijalla on oltava yksi tai useampi lääketurvajärjestelmän kantatiedosto, jossa kuvataan yksityiskohtaisesti lääketurvajärjestelmää, joka koskee niitä eläinlääkkeitä, joille sillä on myyntilupa. Myyntiluvan haltijalla on oltava kullekin eläinlääkkeelle vain yksi lääketurvajärjestelmän kantatiedosto.
3. Myyntiluvan haltijan on nimettävä paikallinen tai alueellinen edustaja, joka ottaa vastaan ilmoitukset epäillyistä haittatapahtumista ja kykenee kommunikoidaan asiaankuuluvien jäsenvaltioiden kielillä.
4. Myyntiluvan haltija vastaa kunkin sellaisen eläinlääkkeen lääketurvatoiminnasta, jonka myyntiluvan haltija se on, ja sen on jatkuvasti asianmukaisin tavoin arvioitava kyseisen eläinlääkkeen hyöty-riskisuhdetta ja toteutettava tarvittaessa asianmukaisia toimenpiteitä.
5. Myyntiluvan haltijan on noudatettava eläinlääketurvatoiminnan hyviä käytäntöjä.
6. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä tarvittavat toimenpiteet, jotka koskevat eläinlääketurvatoiminnan hyviä käytäntöjä sekä lääketurvajärjestelmän kantatiedoston muotoa ja sisältöä ja sen tiivistelmää. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
7. Jos myyntiluvan haltija on ulkoistanut lääketurvatoiminnan kolmannelle osapuolelle, nämä järjestelyt on esitettävä yksityiskohtaisesti lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa.
8. Myyntiluvan haltijan on nimettävä yksi tai useampi kelpoisuusehdot täyttävä lääketurvasta vastaava henkilö, joka suorittaa 78 artiklassa säädetyt tehtävät. Kyseisten kelpoisuusehdot täyttävien henkilöiden asuinpaikan ja toimipaikan on oltava unionin alueella, ja heillä on oltava asianmukainen pätevyys, ja heidän on oltava pysyvästi myyntiluvan haltijan käytettävissä. Kutakin lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa kohti voidaan nimetä ainoastaan yksi tällainen kelpoisuusehdot täyttävä henkilö.
9. Edellä tämän artiklan 8 kohdassa tarkoitettujen kelpoisuusehdot täyttävän henkilön 78 artiklassa esitetyt tehtävät voidaan ulkoistaa kolmannelle osapuolelle kyseisessä kohdassa säädetyin edellytyksin. Tällaisissa tapauksissa nämä järjestelyt on esitettävä yksityiskohtaisesti sopimuksessa, ja ne on sisällytettävä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon.

▼B

10. Myyntiluvan haltijan on lääketurvatoimintatietojen arvioinnin perusteella tarvittaessa jätettävä ilman aiheetonta viivytystä myyntiluvan ehtojen muutoksia koskeva hakemus 62 artiklan mukaisesti.

11. Myyntiluvan haltija ei saa antaa yleistä tiedonantoa eläinlääkkeeseensä liittyvistä lääketurvatoimintatiedoista ilmoittamatta aikeestaan etukäteen tai samanaikaisesti myyntiluvan myöntäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tällainen yleinen tiedonanto esitetään asiallisesti ja että se ei ole harhaanjohtava.

*78 artikla***Lääketurvatoiminnasta vastaava kelpoisuusehdot täyttävä henkilö**

1. Edellä 77 artiklan 8 kohdassa tarkoitetun lääketurvatoiminnasta vastaavan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on varmistettava, että seuraavat tehtävät suoritetaan:

- a) laaditaan lääketurvajärjestelmän kantatiedosto ja ylläpidetään sitä;
- b) annetaan viitenumero lääketurvajärjestelmän kantatiedostolle ja ilmoitetaan kunkin valmisteen viitenumero lääketurvatietokantaan;
- c) ilmoitetaan toimipaikka toimivaltaisille viranomaisille ja tapauksen mukaan lääkevirastolle;
- d) perustetaan järjestelmä, jolla varmistetaan, että kaikki myyntiluvan haltijan tietoon saatetut epäillyt haittatapahtumat kerätään ja kirjataan siten, että ne ovat saatavilla ainakin yhdessä paikassa unionissa, ja ylläpidetään kyseistä järjestelmää;
- e) kootaan 76 artiklan 2 kohdassa tarkoitetut epäiltyjä haittatapahtumia koskevat ilmoitukset, arvioidaan ne tarvittaessa ja kirjataan ne lääketurvatietokantaan;
- f) taataan, että toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston pyyntöihin saada eläinlääkkeen hyöty-riskisuhteen arvioimiseksi tarvittavia lisätietoja vastataan täysimääräisesti ja nopeasti;
- g) toimitetaan toimivaltaisille viranomaisille tai tapauksen mukaan lääkevirastolle kaikki muut eläinlääkkeen hyöty-riskisuhteen muutoksen havaitsemisen kannalta merkitykselliset tiedot, mukaan lukien asianmukaiset tiedot markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevista tutkimuksista;
- h) sovelletaan 81 artiklassa tarkoitettua signaalien hallinnointiprosessia ja varmistetaan, että mahdolliset järjestelyt 77 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen velvollisuuksien täyttämiseksi on tehty;
- i) seurataan lääketurvajärjestelmää ja varmistetaan, että tarvittaessa laaditaan ja pannaan täytäntöön ennaltaehkäiseviä tai korjaavia toimia koskeva toimintasuunnitelma, ja varmistetaan, että lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa muutetaan tarvittaessa;

▼B

- j) varmistetaan, että myyntiluvan haltijan koko lääketurvatoimintaan osallistuva henkilöstö saa jatkokoulutusta;
- k) ilmoitetaan toimivaltaiselle viranomaiselle ja lääkevirastolle kaikista kolmannessa maassa toteutetuista lääketurvatoimintatietoihin liittyvistä sääntelytoimista 21 päivän kuluessa tällaisen tiedon vastaanottamisesta.
2. Edellä 77 artiklan 8 kohdassa tarkoitettu kelpoisuusehdot täyttävä henkilö toimii myyntiluvan haltijan yhteyspisteenä lääketurvataarkastuksia koskevissa asioissa.

*79 artikla***Lääketurvatoimintaan liittyvät toimivaltaisen viranomaisen ja lääkeviraston velvollisuudet**

1. Toimivaltaisten viranomaisten on vahvistettava tarvittavat menettelyt, joita ne käyttävät arvioidessaan 81 artiklan 2 kohdan mukaisesti lääketurvatielokantaan kirjattuja signaalien hallinnointiprosessin tuloksia sekä niille ilmoitettuja epäiltyjä haittatapahtumia, harkittava eri riskinhallintavaihtoehtoja ja toteutettava myyntilupiin liittyviä mahdollisia asianmukaisia toimenpiteitä 129, 130 ja 134 artiklan mukaisesti.
2. Toimivaltaiset viranomaiset voivat asettaa eläinlääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille erityisvaatimuksia, jotka koskevat ilmoituksen tekemistä epäillyistä haittatapahtumista. Lääkevirasto voi järjestää kokouksia tai verkoston eläinlääkäreiden tai muiden terveydenhuollon ammattilaisten ryhmille, kun ilmenee erityinen tarve kerätä, koota tai analysoida tiettyjä lääketurvatoimintatietoja.
3. Toimivaltaiset viranomaiset ja lääkevirasto asettavat julkisesti saataville kaikki tärkeät tiedot eläinlääkkeen käyttöön liittyvistä haittatapahtumista. Tämä on tehtävä nopeasti ja käyttäen mitä tahansa julkista tiedotuskanavaa, ja myyntiluvan haltijalle on ilmoitettava asiasta etukäteen tai samanaikaisesti.
4. Toimivaltaisten viranomaisten on 123 artiklassa tarkoitetun valvonnan ja 126 artiklassa tarkoitettujen tarkastusten avulla varmistettava, että myyntiluvan haltijat noudattavat tässä jaksossa säädettyjä lääketurvatoimintaan liittyviä vaatimuksia.
5. Lääkevirasto vahvistaa tarvittavat menettelyt, joita se käyttää arvioidessaan sille ilmoitetut keskitetyn myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden epäillyt haittatapahtumat, ja suosittelee komissiolle riskinhallintatoimenpiteitä. Komissio toteuttaa kaikki aiheelliset 129, 130 ja 134 artiklassa tarkoitetut myyntilupiin liittyvät toimenpiteet.
6. Toimivaltainen viranomainen tai tapauksen mukaan lääkevirasto voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan kopion lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta. Myyntiluvan haltijan on toimitettava kyseinen kopio viimeistään seitsemän päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta.

*80 artikla***Toimivaltaisen viranomaisen tehtävien siirtäminen**

1. Toimivaltainen viranomainen voi siirtää minkä tahansa sille kuuluvan 79 artiklassa tarkoitetun tehtävän toisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tämän kirjallisella suostumuksella.
2. Tehtävän siirtävän toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta lääkevirastolle ja muille 1 kohdassa tarkoitetuille toimivaltaisille viranomaisille, joille toimivaltaa on siirretty, ja julkaistava tämä tieto.

*81 artikla***Signaalien hallinnointiprosessi**

1. Myyntiluvan haltijoiden on suoritettava eläinlääkkeitään koskevien signaalien hallinnointiprosessi ottaen tarvittaessa huomioon myyntitiedot ja muut merkitykselliset lääketurvatieidot, joista niiden voidaan kohtuudella olettaa olevan tietoisia ja joista voi olla hyötyä signaalien hallinnointiprosessissa. Näihin tietoihin voi sisältyä tieteellisistä julkaisuista kerättyjä tieteellisiä tietoja.

2. Jos signaalien hallinnointiprosessissa todetaan muutos hyöty-riskisuhteessa tai uusi riski, myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava asiasta viipymättä ja viimeistään 30 päivän kuluttua toimivaltaiselle viranomaiselle tai tapauksen mukaan lääkevirastolle ja toteutettava tarvittavat toimet 77 artiklan 10 kohdan mukaisesti.

Myyntiluvan haltijan on kirjattava lääketurvatieokantaan vähintään vuosittain kaikki signaalien hallinnointiprosessin tulokset, myös hyöty-riskisuhdetta koskeva päätelmä ja tapauksen mukaan viittaukset merkityksellisiin tieteellisiin julkaisuihin.

Kun on kyse 42 artiklan 2 kohdan c alakohdassa tarkoitetuista eläinlääkkeistä, myyntiluvan haltijan on kirjattava lääketurvatieokantaan myyntiluvassa määrätyn väliajoin kaikki signaalien hallinnointiprosessin tulokset, myös hyöty-riskisuhdetta koskeva päätelmä ja tapauksen mukaan viittaukset merkityksellisiin tieteellisiin julkaisuihin.

3. Toimivaltaiset viranomaiset ja lääkevirasto voivat päättää suorittaa tietyille eläinlääkkeelle tai eläinlääkkeiden ryhmälle kohdennetun signaalien hallinnointiprosessin.

4. Edellä olevan 3 kohdan soveltamiseksi lääkevirasto ja koordinoitiryhmä jakavat keskenään kohdennettuun signaalien hallinnointiprosessin liittyvät tehtävät ja nimeävät yhdessä jonkin toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston vastaamaan kunkin eläinlääkkeen tai eläinlääkkeiden ryhmän kohdennetusta signaalien hallinnointiprosessista, jäljempänä 'johtava viranomainen'.

▼B

5. Kun lääkevirasto ja koordinoitiryhmä valitsevat johtavan viranomaisen tai lääkeviraston 4 kohdan mukaisesti, niiden on otettava huomioon tehtävien tasapuolinen jakautuminen ja vältettävä työn päällekkäisyyttä.

6. Jos toimivaltaiset viranomaiset tai tapauksen mukaan komissio pitävät tarpeellisena toteuttaa jatkotoimia, ne toteuttavat aiheelliset 129, 130 ja 134 artiklassa tarkoitetut toimenpiteet.

6 j a k s o**Unionin etua koskevan asian käsittelypyyntö***82 artikla***Unionin etua koskevan asian käsittelypyynnön soveltamisala**

1. Unionin etua koskevassa asiassa ja etenkin, kun on kyse kansanterveyden, eläinten terveyden tai ympäristön kannalta tärkeästä asiasta, joka liittyy eläinlääkkeiden laatuun, turvallisuuteen tai tehoon, myyntiluvan haltija, yhden tai useamman jäsenvaltion yksi tai useampi toimivaltainen viranomainen tai komissio voi saattaa asian lääkeviraston käsiteltäväksi 83 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi. Etua koskeva asia on määritettävä selkeästi.

2. Myyntiluvan haltija, asianomainen toimivaltainen viranomainen tai komissio ilmoittaa asiasta muille asianomaisille osapuolille.

3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden on lääkeviraston pyynnöstä toimitettava lääkevirastolle kaikki saatavilla olevat unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöön liittyvät tiedot.

4. Lääkevirasto voi rajoittaa unionin etua koskevan asian käsittelypyynnön myyntiluvan ehtojen tiettyihin osiin.

*83 artikla***Unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöä koskeva menettely**

1. Lääkevirasto julkaisee verkkosivustollaan tiedon siitä, että 82 artiklan mukaisesti on esitetty käsittelypyyntö, ja pyytää asianomaisia osapuolia esittämään huomautuksia.

2. Lääkevirasto pyytää 139 artiklassa tarkoitettua komiteaa tutkimaan käsiteltäväksi saatetun asian. Komitea antaa sen käsiteltäväksi saatetusta asiasta perustellun lausunnon 120 päivän kuluessa. Komitea voi pidentää kyseistä määräaikaa enintään 60 päivällä ottaen huomioon asianomaisten myyntiluvan haltijoiden näkemykset.

3. Ennen lausunnon antamista komitea tarjoaa asianomaisille myyntiluvan haltijoille mahdollisuuden antaa selvitys asetetussa määräajassa. Komitea voi keskeyttää 2 kohdassa tarkoitetun määräajan kulumisen, jotta asianomaiset myyntiluvan haltijat voivat laatia selvityksensä.

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

▼B

5. Komitean annettua lopullisen lausuntonsa lääkevirasto toimittaa komitean lausunnon 15 päivän kuluessa jäsenvaltioille, komissiolle ja asianomaisille myyntiluvan haltijoille samanaikaisesti yhden tai useamman eläinlääkkeen arviointiraportin ja sen päätelmien perustelujen kanssa.
6. Myyntiluvan haltija voi 15 päivän kuluessa komitean lausunnon vastaanottamisesta ilmoittaa kirjallisesti lääkevirastolle aikomuksestaan pyytää kyseisen lausunnon uudelleentarkastelua. Tällöin sen on toimitettava pyyntönsä yksityiskohtaiset perustelut lääkevirastolle 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta.
7. Komitean on tarkasteltava lausuntoaan uudelleen 60 päivän kuluessa 6 kohdassa tarkoitetun pyynnön vastaanottamisesta. Tehdyn päätelmän perustelut on liitettävä 5 kohdassa tarkoitettuun arviointiraporttiin.

*84 artikla***Unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöä seuraava päätös**

1. Jollei 83 artiklan 6 ja 7 kohdassa tarkoitetuista menettelyistä muuta johdu, komissio laatii päätösluonnoksen 15 päivän kuluessa 83 artiklan 5 kohdassa tarkoitetun lausunnon vastaanottamisesta. Jos päätösluonnos ei ole lääkeviraston lausunnon mukainen, komissio antaa päätösluonnoksen liitteessä yksityiskohtaisen selvityksen eroavuuksien syistä.
2. Komissio toimittaa päätösluonnoksen jäsenvaltioille.
3. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksillä päätöksen unionin etua koskevan asian käsittelypyynnöstä. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. Jollei 82 artiklan mukaisessa käsittelypyyntöä koskevassa ilmoituksessa toisin mainita, komission päätöstä sovelletaan käsittelypyynnön piiriin kuuluviin eläinlääkkeisiin.
4. Jos käsittelypyynnön piiriin kuuluvat eläinlääkkeet ovat saaneet myyntiluvan kansallisen menettelyn, keskinäisen tunnustamismenettelyn tai hajautetun menettelyn mukaisesti, 3 kohdassa tarkoitettu komission päätös osoitetaan kaikille jäsenvaltioille ja toimitetaan tiedoksi asianomaisille myyntiluvan haltijoille.
5. Toimivaltaisten viranomaisten ja asianomaisten myyntiluvan haltijoiden on päätöksen noudattamiseksi toteutettava tarvittavat toimet asiankuuluvien eläinlääkkeiden myyntilupien osalta 30 päivän kuluessa tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettua komission päätöstä koskevan ilmoituksen vastaanottamisesta, ellei päätöksessä vahvisteta eri määräaika. Tällaisiin toimiin on sisällyttävä tarvittaessa myyntiluvan haltijalle esitettävä kehoitus jättää 62 artiklan 1 kohdassa tarkoitettu myyntiluvan ehtojen muutoksia koskeva hakemus.
6. Jos käsittelypyynnön piiriin kuuluvat eläinlääkkeet ovat saaneet keskitetyn myyntiluvan, komissio toimittaa 3 kohdassa tarkoitetun päätöksen myyntiluvan haltijalle ja toimittaa sen tiedoksi myös jäsenvaltioille.
7. Kansallisen myyntiluvan saaneet eläinlääkkeet, jotka ovat olleet käsittelypyyntöä koskevan menettelyn kohteena, siirretään keskinäiseen tunnustamismenettelyyn.



V LUKU

HOMEOPAATTISET ELÄINLÄÄKKEET

85 artikla

Homeopaattiset eläinlääkkeet

1. Homeopaattiset eläinlääkkeet, jotka täyttävät 86 artiklassa säädetyt edellytykset, on rekisteröitävä 87 artiklan mukaisesti.
2. Homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, jotka eivät täytä 86 artiklassa säädettyjä edellytyksiä, sovelletaan 5 artiklaa.

86 artikla

Homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröinti

1. Homeopaattiseen eläinlääkkeeseen, joka täyttää kaikki seuraavat edellytykset, on sovellettava rekisteröintimenettelyä:
 - a) sen antoreitti on kuvattu *Euroopan farmakopeassa* tai, jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa virallisesti käytössä olevissa farmakopeoissa;
 - b) siinä on riittävä laimennusaste sen turvallisuuden takaamiseksi, eikä se saa sisältää kantaliuosta enempää kuin 1/10 000;
 - c) sen myyntipäällysmarkkinointi tai mistään siihen liittyvistä tiedoista ei ilmene käyttöaihetta.
2. Jäsenvaltiot voivat säätää homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröintiä koskevista menettelyistä, joita sovelletaan tässä luvussa säädettyjen menettelyjen lisäksi.

87 artikla

Homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröintiä koskeva hakemus ja menettely

1. Homeopaattisen eläinlääkkeen rekisteröintihakemuksessa on oltava seuraavat asiakirjat:
 - a) homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimi tai muu farmakopeassa sille annettu nimi sekä ilmoitus antoreitistä, lääkemuodosta ja laimennusasteesta, jotka on tarkoitus rekisteröidä;
 - b) hakemusasiakirjat, joissa kuvataan, kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan, ja joissa perustellaan niiden homeopaattinen käyttö riittävän kirjallisuuden pohjalta; biologisia aineita sisältävien homeopaattisten eläinlääkkeiden tapauksessa kuvaus toimenpiteistä joilla varmistetaan, että taudinaiheuttajia ei esiinny;
 - c) valmistusta ja valvontaa koskeva tiedosto jokaisesta lääkemuodosta sekä laimennus- ja potensointimenetelmää koskeva kuvaus;
 - d) valmistuslupa kyseessä oleville homeopaattisille eläinlääkkeille;

▼B

- e) jäljennökset kaikista rekisteröinneistä, jotka on saatu samoille homeopaattisille eläinlääkkeille muissa jäsenvaltioissa;
- f) rekisteröitävien homeopaattisten eläinlääkkeiden pakkausselosteeseen ja ulko- ja sisäpakkaukseen tarkoitettu teksti;
- g) homeopaattisen eläinlääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot;
- h) kun on kyse homeopaattisesta eläinlääkkeestä, joka on tarkoitettu elintarviketuotantoeläinlajeille, vaikuttavien aineiden on oltava asetuksen (EY) N:o 470/2009 ja sen nojalla mahdollisesti annettujen säädösten mukaisesti sallittuja farmakologisesti vaikuttavia aineita.
2. Rekisteröintihakemus voi käsittää sellaisten homeopaattisten eläinlääkkeiden sarjan, joiden lääkekuoto on sama ja jotka on johdettu samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista.
3. Toimivaltainen viranomainen voi määrittää edellytykset, joiden mukaisesti rekisteröity homeopaattinen eläinlääke voidaan asettaa saataville.
4. Homeopaattisen eläinlääkkeen rekisteröintimenettely on saatettava päätökseen 90 päivän kuluessa pätevän hakemuksen jättämisestä.
5. Homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröinnin haltijaan sovelletaan samoja velvollisuuksia kuin myyntiluvan haltijaan, ellei 2 artiklan 5 kohdassa toisin säädetä.
6. Homeopaattisen eläinlääkkeen rekisteröinti voidaan myöntää vain unioniin sijoittautuneelle hakijalle. Unioniin sijoittautumista koskevaa vaatimusta sovelletaan myös rekisteröinnin haltijoihin.

*VI LUKU***VALMISTUS, TUONTI JA VIENTI***88 artikla***Valmistusluvut**

1. Valmistuslupa vaaditaan minkä tahansa seuraavien toimintojen suorittamiseen:
- a) eläinlääkkeiden valmistus, vaikka ne olisi tarkoitettu vain vientiin;
- b) osallistuminen mihin tahansa prosessin osaan eläinlääkkeen valmistuksessa tai sen saattamisessa lopulliseen tilaansa, mukaan lukien osallistuminen eläinlääkkeen käsittelyyn, kokoamiseen, pakkaamiseen ja uudelleenpakkaamiseen, merkitsemiseen ja uudelleenmerkitsemiseen, varastointiin, sterilointiin, testaukseen, vapauttamiseen tai toimittamiseen osana kyseistä prosessia; tai
- c) eläinlääkkeiden tuonti.
2. Sen estämättä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat päättää, että valmistuslupaa ei vaadita eläinlääkkeiden valmistamiseen, osiin jakamiseen, pakkauksen muuttamiseen tai esillepantoon, jos nämä toiminnot suoritetaan ainoastaan 103 ja 104 artiklan mukaista suoraan kuluttajille tapahtuvaa vähittäismyyntiä varten.

▼B

3. Kun sovelletaan 2 kohtaa, pakkausseloste on annettava jokaisen jaetun osan mukana ja eränumero ja viimeinen käyttöpäivämäärä on esitettävä selkeästi.
4. Toimivaltaisten viranomaisten on kirjattava myöntämänsä valmistusluvut 91 artiklan mukaisesti perustettuun valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan.
5. Valmistuslupa on voimassa koko unionissa.

*89 artikla***Valmistuslupaa koskeva hakemus**

1. Valmistuslupaa koskeva hakemus on jätettävä sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa valmistuspaikka sijaitsee.
2. Valmistuslupaa koskevassa hakemuksessa on oltava vähintään seuraavat tiedot:
 - a) eläinlääkkeet, joita on tarkoitus valmistaa tai tuoda;
 - b) hakijan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;
 - c) lääke muodot, joita on tarkoitus valmistaa tai tuoda;
 - d) yksityiskohtaiset tiedot valmistuspaikasta, jossa eläinlääkkeitä on tarkoitus valmistaa tai johon niitä on tarkoitus tuoda;
 - e) lausunto siitä, että hakija täyttää 93 ja 97 artiklassa säädetyt vaatimukset.

*90 artikla***Valmistuslupien myöntämismenettely**

1. Toimivaltaisen viranomaisen on ennen valmistuslupan myöntämistä suoritettava valmistuspaikan tarkastus.
2. Toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa toimittamaan lisätietoja hakemuksessa 89 artiklan mukaisesti toimitettujen tietojen lisäksi. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, tämän artiklan 4 kohdassa tarkoitetun määräajan kulumisen keskeytetään tai peruutetaan, kunnes hakija on toimittanut vaaditut lisätiedot.
3. Valmistuslupa koskee ainoastaan 89 artiklassa tarkoitettussa hakemuksessa eriteltyjä valmistuspaikkaa ja lääke muotoja.
4. Jäsenvaltioiden on säädettävä valmistuslupien myöntämistä tai epäämistä koskevista menettelyistä. Nämä menettelyt eivät saa kestää enempää kuin 90 päivää siitä, kun toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut valmistuslupaa koskevan hakemuksen.
5. Valmistuslupa voidaan myöntää ehdollisesti siten, että hakijan edellytetään toteuttavan toimia tai ottavan käyttöön tiettyjä menettelyjä määräajassa. Jos valmistuslupa on myönnetty ehdollisesti, se keskeytetään tai peruutetaan, jos kyseisiä vaatimuksia ei noudateta.

*91 artikla***Valmistusta ja tukkukauppaa koskeva tietokanta**

1. Lääkevirasto perustaa valmistusta, tuontia ja tukkukauppaa koskevan unionin tietokannan, jäljempänä 'valmistusta ja tukkukauppaa koskeva tietokanta', ja ylläpitää sitä.
2. Valmistusta ja tukkukauppaa koskevassa tietokannassa on oltava tiedot kaikista toimivaltaisten viranomaisten myöntämistä, keskeyttämistä tai peruuttamista valmistusluvista, tukkukauppaluvista, hyvää tuotantotapaa koskevista todistuksista sekä vaikuttavien aineiden valmistajien, tuojien ja jakelijoiden rekisteröinneistä.
3. Toimivaltaisten viranomaisten on kirjattava valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan tiedot 90, 94 ja 100 artiklan mukaisesti myönnettyistä valmistusluvista, tukkukauppaluvista ja todistuksista sekä tiedot 95 artiklan mukaisesti rekisteröidyistä vaikuttavien aineiden tuojista, valmistajista ja jakelijoista.
4. Lääkevirasto laatii yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa valmistusta ja tukkukauppaa koskevan tietokannan toiminnalliset eritelvät, mukaan lukien tietojen sähköisen toimittamisen esitysmuoto.
5. Lääkevirasto varmistaa, että valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan ilmoitettavat tiedot kootaan ja asetetaan saataville ja että tiedot jaetaan.
6. Toimivaltaisilla viranomaisilla on valmistusta ja tukkukauppaa koskevan tietokannan täydet käyttöoikeudet.
7. Yleisöllä on oikeus saada mutta ei mahdollisuutta muuttaa valmistusta ja tukkukauppaa koskevan tietokannan tietoja.

*92 artikla***Pyynnöstä tehtävät muutokset valmistuslupiin**

1. Jos valmistusluvun haltija hakee muutosta valmistuslupaansa, tämän pyynnön tutkimisen edellyttämä menettely ei saa kestää enempää kuin 30 päivää siitä päivästä, jona toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut pyynnön. Perustelluissa tapauksissa, myös kun on suoritettava tarkastus, toimivaltainen viranomainen voi pidentää tätä määräaikaa 90 päiväksi.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetussa pyynnössä on oltava kuvaus haettavasta muutoksesta.
3. Toimivaltainen viranomainen voi 1 kohdassa tarkoitetussa määräajassa vaatia valmistusluvun haltijaa toimittamaan lisätietoja asetetussa määräajassa, ja se voi päättää suorittaa tarkastuksen. Menettely keskeytetään, kunnes pyydytetyt lisätiedot on toimitettu.
4. Toimivaltaisen viranomaisen on arvioitava edellä 1 kohdassa tarkoitettu pyyntö, ilmoitettava valmistusluvun haltijalle arvioinnin tuloksesta ja tarvittaessa muutettava valmistuslupaa sekä päivitettävä tiedot valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan.

▼B*93 artikla***Valmistusluvan haltijan velvollisuudet**

1. Valmistusluvan haltijalla on seuraavat velvollisuudet:
 - a) haltijalla on oltava käytettävissään sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja testausmahdollisuudet valmistusluvassaan mainittuja toimintoja varten;
 - b) haltijalla on oltava käytettävissään vähintään yksi 97 artiklassa tarkoitettu kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, ja haltijan on varmistettava, että kyseinen kelpoisuusehdot täyttävä henkilö toimii mainitun artiklan mukaisesti;
 - c) haltijan on luotava edellytykset 97 artiklassa tarkoitetun kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tehtävien suorittamiselle, erityisesti myöntämällä hänelle pääsy kaikkiin tarvittaviin asiakirjoihin ja tiloihin sekä antamalla hänen käyttöönsä kaikki tarpeelliset tekniset laitteet ja testausmahdollisuudet;
 - d) haltijan on ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle 97 artiklassa tarkoitetun kelpoisuusehdot täyttävän henkilön vaihtumisesta vähintään 30 päivää etukäteen tai, jos ennakkoilmoitusta ei voida antaa, koska henkilön vaihtuminen tapahtui odottamatta, ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle asiasta viipymättä;
 - e) haltijalla on oltava käytettävissään henkilökuntaa, joka täyttää asianomaisessa jäsenvaltiossa voimassa olevan lainsäädännön vaatimukset sekä valmistuksen että valvonnan osalta;
 - f) haltijan on sallittava toimivaltaisen viranomaisen edustajien pääsy tiloihin milloin tahansa;
 - g) haltijan on pidettävä yksityiskohtaista kirjaa kaikista 96 artiklan mukaisesti toimittamistaan eläinlääkkeistä ja säilytettävä näytteitä jokaisesta erästä;
 - h) haltijan on toimitettava eläinlääkkeitä vain eläinlääkkeiden tukku-kauppiaille;
 - i) haltijan on ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ja myyntiluvan haltijalle viipymättä, jos haltija saa tietoonsa, että sen valmistusluvan piiriin kuuluvat eläinlääkkeet ovat tai niiden epäillään olevan väärennöksiä, riippumatta siitä, onko lääkkeitä jaeltu laillisessa toimitusketjussa vai laittomasti, mukaan lukien tietoyhteiskunnan palvelujen avulla tapahtuva laitton myynti;
 - j) haltijan on noudatettava eläinlääkkeiden hyvää valmistustapaa ja käytettävä lähtöaineina ainoastaan vaikuttavia aineita, jotka on tuotettu vaikuttavia aineita koskevan hyvän tuotantotavan mukaisesti ja jaeltu vaikuttavia aineita koskevien hyvän jakelutavan mukaisesti;
 - k) haltijan on varmistettava, että kukin unionin valmistaja, jakelija ja tuoja, jolta valmistusluvan haltija hankkii vaikuttavia aineita, on rekisteröitynyt 95 artiklan mukaisesti sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon valmistaja, jakelija ja tuoja on sijoittautunut;
 - l) haltijan on suoritettava riskinarvioinnin perusteella niihin valmistajiin, jakelijoihin tai tuojiin kohdistettavia auditointeja, joilta haltija hankkii vaikuttavia aineita.

▼B

2. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä toimenpiteet, jotka koskevat tämän artiklan 1 kohdan j alakohdassa tarkoitettujen eläinlääkkeiden ja lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*94 artikla***Hyvää tuotantotapaa koskevat todistukset**

1. Toimivaltainen viranomainen antaa valmistuspaikalle 90 päivän kuluessa tarkastuksesta hyvää tuotantotapaa koskevan todistuksen, jos tarkastuksessa todetaan kyseisen valmistajan täyttävän tässä asetuksessa ja 93 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua täytäntöönpanosäädöksessä säädetty vaatimukset.

2. Jos tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettua tarkastuksessa todetaan, että valmistaja ei noudata hyvää tuotantotapaa, tällainen tieto kirjataan 91 artiklassa tarkoitettuun valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan.

3. Valmistajaan kohdistetun tarkastuksen tuloksena esitetyt päätelmät ovat voimassa koko unionissa.

4. Toimivaltainen viranomainen, komissio tai lääkevirasto voi vaatia kolmanteen maahan sijoittautunutta valmistajaa suostumaan 1 kohdassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkin rajoittamatta unionin ja kolmannen maan välillä mahdollisesti sovittuja järjestelyjä.

5. Eläinlääkkeiden tuojien on, ennen kuin kyseisiä valmisteita toimitetaan unioniin, varmistettava, että kolmanteen maahan sijoittautuneella valmistajalla on toimivaltaisen viranomaisen antama hyvää tuotantotapaa koskeva todistus tai että asia on vahvistettu vastaavalla tavalla, jos kolmas maa on osapuolena unionin ja kolmannen maan välillä sovitussa järjestelyissä.

*95 artikla***Unioniin sijoittautuneet vaikuttavien aineiden tuojat, valmistajat ja jakelijat**

1. Eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden tuojien, valmistajien ja jakelijoiden, jotka ovat sijoittautuneet unioniin, on rekisteröitävä toimintansa sijoittautumisjäsenvaltionsa toimivaltaiselle viranomaiselle ja noudatettava hyvää tuotantotapaa tai tapauksen mukaan hyvää jakelutapaa.

2. Toiminnan rekisteröintiä toimivaltaiselle viranomaiselle koskevan lomakkeen on sisällettävä ainakin seuraavat tiedot:

- a) nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;
- b) vaikuttavat aineet, joita on tarkoitus tuoda, valmistaa tai jaella;
- c) käytettäviä tiloja ja teknisiä laitteita koskevat tiedot.

▼B

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen tuojien, valmistajien ja jakelijoiden on toimitettava rekisteröintilomake toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 60 päivää ennen toimintansa suunniteltua aloittamista. Ennen 28 päivää tammikuuta 2022 toiminnassa olleiden vaikuttavien aineiden tuojien, valmistajien ja jakelijoiden on toimitettava rekisteröintilomake toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 29 päivänä maaliskuuta 2022.
4. Toimivaltainen viranomainen voi riskinarvioinnin perusteella päättää suorittaa tarkastuksen. Jos toimivaltainen viranomainen ilmoittaa 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, että suoritetaan tarkastus, toiminta ei saa alkaa, ennen kuin toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut, että se voidaan aloittaa. Tällaisessa tapauksessa toimivaltainen viranomainen suorittaa tarkastuksen ja antaa tarkastuksen tulokset tiedoksi 1 kohdassa tarkoitetuille tuojille, valmistajille ja jakelijoille 60 päivän kuluessa siitä, kun se ilmoitti aikomuksestaan suorittaa tarkastus. Jos toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, että suoritetaan tarkastus, toiminta voidaan aloittaa.
5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen tuojien, valmistajien ja jakelijoiden on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle vuosittain rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneet muutokset. Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa valmistettavien, tuotavien tai jaeltavien vaikuttavien aineiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava viipymättä.
6. Toimivaltaisten viranomaisten on lisättävä tämän artiklan 2 kohdan ja 132 artiklan mukaisesti toimitetut tiedot 91 artiklassa tarkoitettuun valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan.
7. Tämä artikla ei rajoita 94 artiklan soveltamista.
8. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä toimenpiteet, jotka koskevat eläinlääkkeiden lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden hyvää jakelutapaa. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*96 artikla***Kirjanpito**

1. Valmistusluvan haltijan on kirjattava seuraavat tiedot kaikista toimittamistaan eläinlääkkeistä:
 - a) tapahtuman päivämäärä;
 - b) eläinlääkkeen nimi ja tapauksen mukaan myyntiluvan numero sekä tarvittaessa lääkemuoto ja vahvuus;
 - c) toimitettu määrä;
 - d) vastaanottajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;
 - e) eränumero;
 - f) viimeinen käyttöpäivämäärä.

▼B

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun kirjanpidon on oltava toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vuoden ajan erän viimeisestä käyttöpäivämäärästä tai vähintään viiden vuoden ajan kirjaamisesta sen mukaan, kumpi aika on pitempi.

*97 artikla***Kelpoisuusehdot täyttävä valmistuksesta ja erän vapauttamisesta vastaava henkilö**

1. Valmistusluvan haltijalla on oltava pysyvästi käytettävissään vähintään yksi tässä artiklassa säädettyjen edellytysten mukaiset kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, joka on vastuussa erityisesti tässä artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetulla kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä on oltava korkeakoulututkinto jollakin tai joillakin seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitetulla kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä on oltava yhdestä tai useammasta valmistusluvan saaneesta yrityksestä hankittu vähintään kahden vuoden käytännön kokemus tehtävistä, jotka liittyvät lääkkeiden laadunvarmistukseen, lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja eläinlääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen.

Ensimmäisessä alakohdassa vaaditun käytännön kokemuksen kesto voi olla vuotta lyhyempi, jos yliopistollinen koulutusohjelma kestää vähintään viisi vuotta, ja puolitoista vuotta lyhyempi, jos yliopistollinen koulutusohjelma kestää vähintään kuusi vuotta.

4. Jos valmistusluvan haltija on luonnollinen henkilö, hän voi ottaa 1 kohdassa tarkoitetun vastuun, jos hän henkilökohtaisesti täyttää 2 ja 3 kohdassa tarkoitetut edellytykset.

5. Toimivaltainen viranomainen voi vahvistaa asianmukaiset hallinnolliset menettelyt, joilla varmistetaan, että 1 kohdassa tarkoitettu kelpoisuusehdot täyttävä henkilö täyttää 2 ja 3 kohdassa tarkoitetut edellytykset.

6. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun kelpoisuusehdot täyttävän valmistuksesta vastaavan henkilön on varmistettava, että jokainen eläinlääke-erä on valmistettu hyvää tuotantotapaa noudattaen ja testattu myyntiluvan ehtojen mukaisesti. Kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on laadittava tästä valvontaraportti. Tällaiset valvontaraportit ovat voimassa koko unionissa.

7. Jos eläinlääkkeet tuodaan unioniin, 1 kohdassa tarkoitetun kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on varmistettava, että jokaiselle tuodulle tuotantoerälle on tehty unionissa ainakin kaikkien vaikuttavien aineiden täydellinen laadullinen ja määrällinen analyysi sekä kaikki muut testit, jotka ovat tarpeen eläinlääkkeen laadun varmistamiseksi myyntiluvan vaatimusten mukaisesti, ja että erä on valmistettu hyvää tuotantotapaa noudattaen.

▼B

8. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on pidettävä kirjaa jokaisesta vapautetusta tuotantoerästä. Tämä kirjanpito on pidettävä ajan tasalla suoritettujen toimien osalta, ja sen täytyy olla toimivaltaisen viranomaisen saatavilla vuoden ajan erän viimeisestä käyttöpäivämäärästä tai vähintään viiden vuoden ajan kirjaamisesta sen mukaan, kumpi aika on pitempi.

9. Jos unionissa valmistettuja eläinlääkkeitä viedään unionista ja tuodaan myöhemmin takaisin unioniin kolmannelta maasta, sovelletaan 6 kohtaa.

10. Jos eläinlääkkeitä tuodaan kolmansista maista, joiden kanssa unioni on sopinut sellaisten hyvän tuotantotavan mukaisten standardien noudattamisesta, jotka vastaavat vähintään 93 artiklan 2 kohdan mukaisesti säädettyjä vaatimuksia, ja voidaan osoittaa, että tämän artiklan 6 kohdassa tarkoitettujen testien suoritus viejämäassa, kelpoisuusehdot täyttävä valmistuksesta vastaava henkilö voi laatia tämän artiklan 6 kohdassa tarkoitettua valvontaraportin ilman, että tämän artiklan 7 kohdassa tarkoitettuja tarvittavia testejä suoritetaan, ellei tuojamaan toimivaltainen viranomainen toisin päättä.

*98 artikla***Eläinlääkkeitä koskevat todistukset**

1. Toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on eläinlääkkeiden valmistajan tai viejän taikka tuojana olevan kolmannen maan viranomaisten pyynnöstä todistettava, että

- a) valmistajalla on valmistuslupa;
- b) valmistajalla on 94 artiklassa tarkoitettu hyvää tuotantotapaa koskeva todistus; tai
- c) asianomaiselle eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa kyseisessä jäsenvaltiossa tai, jos pyyntö on osoitettu lääkevirastolle, että sille on myönnetty keskitetty myyntilupa.

2. Antaessaan tällaisia todistuksia toimivaltaisen viranomaisen tai tapauksen mukaan lääkeviraston on otettava huomioon voimassa olevat asiaankuuluvat hallinnolliset järjestelyt, jotka koskevat tällaisten todistusten sisältöä ja muotoa.

*VII LUKU***TOIMITTAMINEN JA KÄYTTÖ***1 j a k s o***T u k k u k a u p p a***99 artikla***Tukkukauppapalvelut**

- 1. Eläinlääkkeiden tukkukauppa edellyttää tukkukauppapalvelua.
- 2. Tukkukauppapalvelun haltijoiden on oltava sijoittautuneita unioniin.

▼B

3. Tukkukauppalupa on voimassa koko unionissa.
4. Jäsenvaltiot voivat päättää, että pienten eläinlääkemäärien toimitamiseen vähittäismyyjältä toiselle samassa jäsenvaltiossa ei edellytetä tukkukauppalupaa.
5. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, valmistusluvan haltijalta ei edellytetä tukkukauppalupaa kyseisen valmistusluvan piiriin kuuluville eläinlääkkeille.
6. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä toimenpiteet, jotka koskevat eläinlääkkeiden hyvää jakelutapaa. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*100 artikla***Tukkukauppalupaa koskeva hakemus ja menettely**

1. Tukkukauppalupaa koskeva hakemus on jätettävä sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa tukkukauppiaan toimipaikka sijaitsee tai toimipaikat sijaitsevat.
2. Hakijan on osoitettava hakemuksessa täyttävänsä seuraavat vaatimukset:
 - a) hakijalla on käytettävissään teknisesti pätevä henkilöstö ja erityisesti vähintään yksi vastuuhenkilöksi nimetty henkilö, joka täyttää kansallisessa lainsäädännössä säädetty vaatimukset;
 - b) hakijalla on sopivat ja riittävät tilat, jotka täyttävät eläinlääkkeiden säilytyksestä ja käsittelystä asianomaisessa jäsenvaltiossa säädetty vaatimukset;
 - c) hakijalla on suunnitelma, jolla taataan niiden markkinoilta poistamista tai takaisinvetämistä koskevien toimenpiteiden tehokas täytäntöönpano, jotka toimivaltainen viranomainen tai komissio on määrännyt tai jotka on suoritettu yhteistyössä kyseisen eläinlääkkeen valmistajan tai myyntiluvan haltijan kanssa;
 - d) hakijalla on asianmukainen kirjanpitojärjestelmä, jolla varmistetaan 101 artiklassa tarkoitettujen vaatimusten noudattaminen;
 - e) hakijalla on lausunto siitä, että hakija täyttää 101 artiklassa tarkoitettavat vaatimukset.
3. Jäsenvaltioiden on säädettävä tukkukauppaluvan myöntämistä, epäämistä, keskeyttämistä, peruuttamista tai muuttamista koskevista menettelyistä.
4. Edellä 3 kohdassa tarkoitettavat menettelyt eivät saa kestää enempää kuin 90 päivää siitä päivästä, jos tämä soveltuu tapaukseen, jona toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut kansallisen lainsäädännön mukaisen hakemuksen.
5. Toimivaltaisen viranomaisen on:
 - a) ilmoitettava hakijalle arvioinnin tulos;

▼B

- b) myönnettävä tai evättävä tukkukauppalupa tai muutettava sitä; ja
- c) lisättävä merkitykselliset lupaa koskevat tiedot 91 artiklassa tarkoitettuun valmistusta ja tukkukauppaa koskevaan tietokantaan.

*101 artikla***Tukkukauppioiden velvollisuudet**

1. Tukkukauppioiden on hankittava eläinlääkkeitä vain valmistusluvan haltijoilta tai muilta tukkukauppaluvan haltijoilta.
2. Tukkukauppias saa toimittaa eläinlääkkeitä ainoastaan henkilöille, joilla on lupa harjoittaa vähittäismyyntiä jäsenvaltiossa 103 artiklan 1 kohdan mukaisesti, muille eläinlääkkeiden tukkukauppiaille taikka muille henkilöille tai yhteisöille kansallisen lainsäädännön mukaisesti.
3. Tukkukauppaluvan haltijalla on oltava pysyvästi käytettävissään vähintään yksi tukkukaupasta vastaava henkilö.
4. Tukkukauppiaan on varmistettava vastuunsa rajoissa eläinlääkkeen asianmukainen ja keskeytymätön toimittaminen henkilöille, joilla on sitä koskeva vähittäismyyntilupa 103 artiklan 1 kohdan mukaisesti, asianomaisen jäsenvaltion eläinten terveyttä koskevien tarpeiden täyttämiseksi.
5. Tukkukauppiaan on noudatettava 99 artiklan 6 kohdassa tarkoitettua eläinlääkkeiden hyvää jakelutapaa.
6. Tukkukauppiaan on ilmoitettava viipymättä toimivaltaiselle viranomaiselle ja tarvittaessa myyntiluvan haltijalle vastaanottamistaan tai sille tarjotuista valmisteista, joiden ne toteavat tai epäilevät olevan lääkeväärennöksiä.
7. Tukkukauppialla on oltava yksityiskohtainen kirjanpito, jossa on vähintään seuraavat tiedot jokaisesta tapahtumasta:
 - a) tapahtuman päivämäärä;
 - b) eläinlääkkeen nimi ja tarvittaessa lääkemuoto ja vahvuus;
 - c) eränumero;
 - d) eläinlääkkeen viimeinen käyttöpäivämäärä;
 - e) vastaanotettu tai toimitettu määrä, mukaan lukien pakkauskoko ja pakkausten lukumäärä;

▼B

f) toimittajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka, kun kyseessä on osto, tai vastaanottajan nimi ja osoite, kun kyseessä on myynti.

8. Tukkukauppaluvan haltijan on vähintään kerran vuodessa suoritettava varaston yksityiskohtainen tarkastus ja täsmäytettävä saapuvat ja lähtevät kirjatut eläinlääkkeet parhaillaan varastossa oleviin eläinlääkkeisiin. Mahdolliset poikkeavuudet on kirjattava. Kirjanpidon on oltava toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten viiden vuoden ajan.

*102 artikla***Eläinlääkkeiden rinnakkaiskauppa**

1. Tukkukauppiaan on eläinlääkkeiden rinnakkaiskauppaa varten varmistettava, että eläinlääkkeellä, jota se aikoo hankkia yhdestä jäsenvaltiosta, jäljempänä 'lähtöjäsenvaltio', ja jakaa toisessa jäsenvaltiossa, jäljempänä 'määräjäsenvaltio', on yhteinen alkuperä määräjäsenvaltiossa jo myyntiluvan saaneen eläinlääkkeen kanssa. Eläinlääkkeillä katsotaan olevan yhteinen alkuperä, jos ne täyttävät kaikki seuraavat edellytykset:

- a) niiden vaikuttavien aineiden ja apuaineiden laadullinen ja määrällinen koostumus on sama;
- b) niillä on sama lääkekuoto;
- c) niiden kliiniset tiedot ja tapauksen mukaan varo-ajat ovat samat; sekä
- d) ne on valmistanut sama valmistaja tai samaa kaavaa noudattava lisenssin nojalla toimiva valmistaja.

2. Lähtöjäsenvaltiosta hankitun eläinlääkkeen on täytettävä määräjäsenvaltion asettamat pakkausmerkintöjä ja kieliä koskevat vaatimukset.

3. Toimivaltaisten viranomaisten on vahvistettava hallinnolliset menettelyt, joita sovelletaan eläinlääkkeiden rinnakkaiskauppaan, sekä hallinnollinen menettely tällaisten valmisteiden rinnakkaiskauppaa koskevan hakemuksen hyväksymistä varten.

4. Määräjäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten on julkaistava 55 artiklassa tarkoitetussa valmistetietokannassa luettelo eläinlääkkeistä, joita rinnakkaiskaupataan kyseisessä jäsenvaltiossa.

5. Tukkukauppiaan, joka ei ole kyseisen myyntiluvan haltija, on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle ja lähtömaan toimivaltaiselle viranomaiselle aikomuksestaan rinnakkaiskaupata kyseistä eläinlääkettä määräjäsenvaltioon.

6. Kunkin tukkukauppiaan, joka aikoo rinnakkaiskaupata eläinlääkettä määräjäsenvaltioon, on täytettävä ainakin seuraavat velvollisuudet:

- a) annettava ilmoitus määräjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja toteutettava asianmukaiset toimenpiteet, joilla varmistetaan, että lähtöjäsenvaltion tukkukauppias ilmoittaa sille mahdollisista lääketurvatoimintaan liittyvistä ongelmista;

▼B

- b) ilmoitettava määräjäsenvaltion myyntiluvan haltijalle lähtöjäsenvaltiosta hankittavasta eläinlääkkeestä, jota on tarkoitus saattaa määräjäsenvaltion markkinoille, viimeistään kuukautta ennen kuin tukkukauppias jättää toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen eläinlääkkeen rinnakkaiskauppaa koskevan hakemuksen;
- c) annettava määräjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kirjallinen ilmoitus siitä, että määräjäsenvaltion myyntiluvan haltijalle on annettu ilmoitus b alakohdan mukaisesti, sekä jäljennös kyseisestä ilmoituksesta;
- d) oltava käymättä kauppaa eläinlääkkeellä, joka on vedetty takaisin lähtömaan tai määrämaan markkinoilta laatuun, turvallisuuteen tai tehoon liittyvistä syistä;
- e) kerättävä haittatapahtumia ja ilmoitettava niistä rinnakkaiskaupattavan eläinlääkkeen myyntiluvan haltijalle.

7. Edellä 4 kohdassa tarkoitettussa luettelossa on annettava seuraavat tiedot kaikista eläinlääkkeistä:

- a) eläinlääkkeen nimi;
- b) vaikuttavat aineet;
- c) lääke muodot;
- d) eläinlääkkeen tai eläinlääkkeiden luokitus määräjäsenvaltiossa;
- e) eläinlääkkeen myyntiluvan numero lähtöjäsenvaltiossa;
- f) eläinlääkkeen myyntiluvan numero määräjäsenvaltiossa;
- g) tukkukauppiaan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka lähtöjäsenvaltiossa ja määräjäsenvaltiossa.

8. Tätä artiklaa ei sovelleta eläinlääkkeisiin, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa.

2 j a k s o

V ä h i t t ä i s m y y n t i*103 artikla***Eläinlääkkeiden vähittäismyynti ja kirjanpito**

1. Eläinlääkkeiden vähittäismyyntiä koskevat säännöt määritetään kansallisessa lainsäädännössä, jollei tässä asetuksessa toisin säädetä.

2. Sen estämättä, mitä 99 artiklan 4 kohdassa säädetään, eläinlääkkeiden vähittäismyyjien on hankittava eläinlääkkeitä vain tukkukauppiluvan haltijoilta.

3. Eläinlääkkeiden vähittäismyyjillä on oltava yksityiskohtainen kirjanpito, jossa on seuraavat tiedot jokaisesta tapahtumasta, joka koskee 34 artiklan nojalla eläinlääkemääräystä edellyttävää eläinlääkettä:

▼ B

- a) tapahtuman päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen nimi ja tarvittaessa lääkemuoto ja vahvuus;
- c) eränumero;
- d) vastaanotettu tai toimitettu määrä;
- e) toimittajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka, kun kyseessä on osto, tai vastaanottajan nimi ja osoite, kun kyseessä on myynti;
- f) tarvittaessa eläinlääkettä määränneen eläinlääkärin nimi ja yhteystiedot sekä jäljennös eläinlääkemääräyksestä;
- g) myyntiluvan numero.

4. Jos jäsenvaltiot pitävät sitä aiheellisena, ne voivat vaatia vähittäismyyjiä pitämään yksityiskohtaisesti kirjaa myös sellaisia eläinlääkkeitä koskevista tapahtumista, jotka eivät edellytä eläinlääkemääräystä.

5. Vähittäismyyjän on vähintään kerran vuodessa suoritettava varaston yksityiskohtainen tarkastus ja täsmäytettävä kirjatut saapuvat ja lähtevät eläinlääkkeet parhaillaan varastossa oleviin eläinlääkkeisiin. Mahdolliset poikkeavuudet on kirjattava. Yksityiskohtaisen tarkastuksen tulosten ja tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetun kirjanpidon on oltava toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten 123 artiklan mukaisesti viiden vuoden ajan.

6. Jäsenvaltiot voivat asettaa eläinlääkkeiden vähittäismyyntille alueellaan ehtoja, jotka ovat kansanterveyden, eläinten terveyden tai ympäristön suojelun kannalta perusteltuja, kun nämä ehdot ovat unionin oikeuden mukaisia, oikeasuhteisia ja syrjimättömiä.

*104 artikla***Eläinlääkkeiden vähittäismyynti etämyyntinä**

1. Henkilöt, joilla on lupa toimittaa eläinlääkkeitä tämän asetuksen 103 artiklan 1 kohdan mukaisesti, voivat Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä (EU) 2015/1535 ⁽⁷⁾ tarkoitettujen tietoyhteiskunnan palvelujen avulla tarjota eläinlääkkeitä myyntiin unioniin sijoittautuneille luonnollisille henkilöille tai oikeushenkilöille edellyttäen, että kyseiset eläinlääkkeet eivät edellytä eläinlääkemääräystä tämän asetuksen 34 artiklan nojalla ja että ne ovat tämän asetuksen sekä sen jäsenvaltion sovellettavan lainsäädännön mukaisia, jossa eläinlääkkeitä tarjotaan vähittäismyyntiin.

⁽⁷⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2015/1535, annettu 9 päivänä syyskuuta 2015, teknisiä määräyksiä ja tietoyhteiskunnan palveluja koskevia määräyksiä koskevien tietojen toimittamisessa noudatettavasta menettelystä (EUVL L 241, 17.9.2015, s. 1).

▼B

2. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltio voi sallia henkilöiden, joilla on lupa toimittaa eläinlääkkeitä 103 artiklan 1 kohdan mukaisesti, tarjota tietoyhteiskunnan palvelujen avulla myyntiin eläinlääkkeitä, jotka edellyttävät eläinlääkemääräystä 34 artiklan nojalla, kun jäsenvaltio on perustanut suojatun järjestelmän tällaisia toimituksia varten. Tällainen toimittaminen voidaan sallia vain jäsenvaltion alueelle sijoittautuneille henkilöille, ja se on mahdollista vain jäsenvaltion alueella.

3. Edellä 2 kohdassa tarkoitetun jäsenvaltion on varmistettava, että mukautetuilla toimenpiteillä taataan eläinlääkemääräystä koskevien vaatimusten noudattaminen, kun toimittaminen tapahtuu tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, ja ilmoitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille, jos se soveltaa 2 kohdassa tarkoitettua poikkeusta, sekä tarvittaessa tehtävä yhteistyötä komission ja muiden jäsenvaltioiden kanssa tällaisen toimittamisen tahattomien seurausten välttämiseksi. Jäsenvaltioiden on otettava käyttöön säännöt asianmukaisista seuraamuksista sen varmistamiseksi, että annettuja kansallisia sääntöjä, myös sääntöjä tällaisen luvan peruuttamisesta, noudatetaan.

4. Tämän artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuihin henkilöihin ja toimintoihin sovelletaan 123 artiklassa tarkoitettua sen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten suorittamaa valvontaa, johon vähittäismyyjä on sijoittautunut.

5. Sen lisäksi, mitä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2000/31/EY ⁽⁸⁾ 6 artiklassa säädetään tietovaatimuksista, eläinlääkkeitä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla tarjoavien vähittäismyyjien on toimitettava vähintään seuraavat tiedot:

- a) toimivaltaisen viranomaisen yhteystiedot jäsenvaltiossa, johon eläinlääkkeitä tarjoava vähittäismyyjä on sijoittautunut;
- b) linkki tämän artiklan 8 kohdan mukaisesti perustetulle sijoittautumisjäsenvaltion verkkosivustolle;
- c) tämän artiklan 6 kohdan mukaisesti käyttöön otettu yhteinen tunnus, jonka on oltava selvästi esillä verkkosivuston jokaisella eläinlääkkeiden etämyyntiin liittyvällä sivulla; verkkosivustolla on oltava linkki tämän artiklan 8 kohdan c alakohdassa tarkoitettua luvan saaneiden vähittäismyyjien luettelossa olevan vähittäismyyjän tietueeseen.

6. Komissio ottaa 7 kohdan nojalla käyttöön yhteisen tunnuksen, joka on tunnistettavissa kaikkialla unionissa ja jonka avulla on mahdollista tunnistaa jäsenvaltio, johon eläinlääkkeitä etämyyntiin tarjoava henkilö on sijoittautunut. Tunnuksen on oltava selvästi esillä verkkosivustoilla, jotka tarjoavat eläinlääkkeitä etämyyntiin.

7. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä tämän artiklan 6 kohdassa tarkoitetun yhteisen tunnuksen mallin. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

⁽⁸⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2000/31/EY, annettu 8 päivänä kesäkuuta 2000, tietoyhteiskunnan palveluja, erityisesti sähköistä kaupankäyntiä, sisämarkkinoilla koskevista tietyistä oikeudellisista näkökohdista (direktiivi sähköisestä kaupankäynnistä) (EYVL L 178, 17.7.2000, s. 1).

▼B

8. Jokaisen jäsenvaltion on perustettava eläinlääkkeiden etämyyntiä koskeva verkkosivusto, jossa on vähintään seuraavat tiedot:

- a) tietoa jäsenvaltion kansallisesta lainsäädännöstä, jota sovelletaan eläinlääkkeiden tarjoamiseen etämyyntiin tietoyhteiskunnan palvelujen avulla 1 ja 2 kohdan mukaisesti, mukaan luettuna tieto siitä, että eläinlääkkeiden toimittamisluokituksessa voi olla jäsenvaltiokohtaisia eroja;
- b) tietoa yhteisestä tunnuksesta;
- c) luettelo jäsenvaltioon sijoittautuneista vähittäismyyjistä, joilla on lupa tarjota eläinlääkkeitä etämyyntiin tietoyhteiskunnan palvelujen avulla 1 ja 2 kohdan mukaisesti, sekä näiden vähittäismyyjien verkkosivustojen osoitteet.

9. Lääkevirasto perustaa verkkosivuston, jossa on tietoa yhteisestä tunnuksesta. Lääkeviraston verkkosivustolla on nimenomaisesti mainittava, että jäsenvaltioiden verkkosivustot sisältävät tietoa henkilöistä, joilla on lupa tarjota eläinlääkkeitä etämyyntinä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla asianomaisessa jäsenvaltiossa.

10. Jäsenvaltiot voivat asettaa kansanterveyden suojelun kannalta perusteltuja ehtoja tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyyntinä tarjottavien eläinlääkkeiden vähittäismyynnille niiden alueella.

11. Jäsenvaltioiden perustamilla verkkosivustoilla on oltava linkki 9 kohdan mukaisesti perustetulle lääkeviraston verkkosivustolle.

*105 artikla***Eläinlääkemääräykset**

1. Metafyllaksiaan käytettävää mikrobilääkettä koskevan eläinlääkemääräyksen saa antaa vasta sen jälkeen, kun eläinlääkäri on diagnosoinut infektiotaudin.

2. Eläinlääkäri on voitava esittää perustelut mikrobilääkettä koskevan eläinlääkemääräyksen antamiselle, erityisesti silloin, kun sitä käytetään metafyllaksiaan ja profylaksiaan.

3. Eläinlääkemääräyksen saa antaa vasta sen jälkeen, kun eläinlääkäri on suorittanut eläimen tai eläinryhmän kliinisen tutkimuksen tai muun asianmukaisen terveydentilan arvioinnin.

4. Poiketen siitä, mitä 4 artiklan 33 kohdassa ja tämän artiklan 3 kohdassa säädetään, jäsenvaltio voi sallia, että eläinlääkemääräyksen antaa sellainen muu ammattihenkilö kuin eläinlääkäri, jolla on tähän sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukainen kelpoisuus tämän asetuksen voimaantuloajankohdanta. Tällaiset lääkemääräykset ovat voimassa vain kyseisessä jäsenvaltiossa, eivätkä ne voi koskea mikrobilääkettä tai muuta eläinlääkettä, joihin tarvitaan eläinlääkäriin tekemä diagnoosi.

Muun ammattihenkilön kuin eläinlääkäriin antamiin lääkemääräyksiin sovelletaan tämän artiklan 5, 6, 8, 9 ja 11 kohtaa soveltuvin osin.

▼B

5. Eläinlääkemääräyksessä on oltava vähintään seuraavat tiedot:
 - a) hoidettavan eläimen tai eläinryhmän tunnistetiedot;
 - b) eläimen omistajan tai pitäjän koko nimi ja yhteystiedot;
 - c) antamispäivä;
 - d) eläinlääkärin koko nimi ja yhteystiedot, mukaan lukien ammatinharjoittajan tunnusnumero, jos sellainen on saatavilla;
 - e) eläinlääkärin allekirjoitus tai vastaava eläinlääkärin sähköinen tunnistamistapa;
 - f) määrätyn lääkkeen nimi, sen vaikuttavat aineet mukaan lukien;
 - g) lääkekuoto ja vahvuus;
 - h) määrätty lääkemäärä tai pakkausten lukumäärä, mukaan lukien pakkauskoko;
 - i) annostusohjelma;
 - j) elintarviketuotantoeläinlajeille tarkoitetuista eläinlääkkeistä varoaika, vaikka tällainen aika olisi nolla;
 - k) tarvittavat varoitukset, joilla varmistetaan asianmukainen käyttö ja tarpeen mukaan, mikrobilääkkeiden hallittu käyttö;
 - l) jos lääke on määrätty 112, 113 ja 114 artiklan mukaisesti, maininta asiasta;
 - m) jos lääke on määrätty 107 artiklan 3 ja 4 kohdan mukaisesti, maininta asiasta.
6. Määrättävien lääkkeiden määrä on rajattava kyseessä olevaan hoitoon tai terapiaan tarvittavaan määrään. Metafylaksiaa tai profylaksiaa varten määrättäviä mikrobilääkkeitä voidaan määrätä vain rajoitetuksi kestoajaksi sille ajanjaksolle, jolloin riski on olemassa.
7. Edellä olevan 3 kohdan mukaisesti annetut eläinlääkemääräykset on tunnustettava koko unionissa.
8. Komissio voi vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä tämän artiklan 5 kohdassa vaadittavien tietojen esittämistä varten mallilomakkeen. Kyseinen mallilomake on asetettava saataville myös sähköisessä muodossa. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.
9. Lääkemääräyksellä määrätty lääke on toimitettava sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti.
10. Mikrobilääkkeitä koskevan eläinlääkemääräyksen on oltava voimassa viisi päivää antamispäivästä.
11. Jäsenvaltiot voivat tässä artiklassa asetettujen vaatimusten lisäksi vahvistaa eläinlääkäreiden noudatettavaksi sääntöjä annettuja eläinlääkemääräyksiä koskevasta kirjanpidosta.

▼B

12. Sen estämättä, mitä 34 artiklassa säädetään, eläinlääkäri voi henkilökohtaisesti ja ilman eläinlääkemääräystä antaa eläinlääkettä, joka on luokiteltu mainitun artiklan nojalla eläinlääkemääräystä edellyttäväksi, jollei sovellettavassa kansallisessa lainsäädännössä toisin säädetä. Eläinlääkäriin on pidettävä kirjaa tällaisista henkilökohtaisesti, ilman lääkemääräystä antamistaan lääkkeistä sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti.

3 j a k s o**K ä y t t ö***106 artikla***Lääkkeiden käyttö**

1. Eläinlääkettä on käytettävä myyntiluvan ehtojen mukaisesti.
2. Eläinlääkkeiden käyttö tämän jakson mukaisesti ei rajoita asetuksen (EU) 2016/429 46 ja 47 artiklan soveltamista.
3. Jäsenvaltiot voivat säätää menettelyistä, joita ne pitävät aiheellisina 110–114 ja 116 artiklan täytäntöönpanemiseksi.
4. Jäsenvaltiot voivat asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa päättää, että eläinlääkettä voi antaa vain eläinlääkäri.
5. Edellä olevan 2 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuja inaktivoituja immunologisia eläinlääkkeitä voidaan käyttää kyseisessä kohdassa tarkoitetuilla eläimillä vain poikkeuksellisissa olosuhteissa, eläinlääkemääräyksen mukaisesti ja edellyttäen, että kyseiselle kohde-eläinlajille ja käyttöaiheelle ei ole myyntiluvan saanutta immunologista eläinlääkettä.
6. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tarvittaessa tätä artiklaa ja joilla annetaan säännöt asianmukaisista toimenpiteistä, joilla varmistetaan sellaisten myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden tehokas ja turvallinen käyttö, joita määrätään annettaviksi suun kautta muita antoreittejä kuin lääkerehuna, kuten sekoittamalla juomavettä ja eläinlääkettä tai sekoittamalla eläinlääkettä manuaalisesti rehuun, jonka eläinten pitäjä antaa elintarviketuotantoeläimille. Komissio ottaa näitä delegoituja säädöksiä hyväksyessään huomioon lääkeviraston tieteellisen neuvonnan.

*107 artikla***Mikrobilääkkeiden käyttö**

1. Mikrobilääkkeitä ei saa käyttää rutiininomaisesti eikä korvaamaan puutteellista hygieniää, epäasianmukaista eläinten pitoa, hoidon puutetta tai huonoa tuotantotilan hallintaa.
2. Mikrobilääkkeitä ei saa käyttää eläimille niiden kasvun edistämiseksi tai tuotoksen lisäämiseksi.

▼B

3. Mikrobilääkkeitä ei saa käyttää profylaksiaan kuin vain poikkeuksellisissa tapauksissa annettavaksi yksittäiselle eläimelle tai rajalliselle eläinmäärälle, kun infektion tai infektiotaudin riski on erittäin suuri ja sen seuraukset olisivat todennäköisesti vakavat.

Tällaisissa tapauksissa antibioottia sisältävien lääkkeiden käyttö profylaksiaan on rajoitettava lääkkeen antamiseen vain yksittäiselle eläimelle ensimmäisessä alakohdassa säädetyin edellytyksin.

4. Mikrobilääkkeitä on käytettävä metafylaksiaan vain silloin, kun infektion tai infektiotaudin leviämiskäsi eläinryhmässä on suuri ja kun mitään muita sopivia vaihtoehtoja ole käytettävissä. Jäsenvaltiot voivat antaa ohjeistusta tällaisista muista sopivista vaihtoehdoista, ja niiden on aktiivisesti tuettava sellaisten ohjeiden kehittämistä ja soveltamista, jotka edistävät metafylaksiaan liittyvien riskitekijöiden ymmärtämistä ja joissa esitetään perusteita metafylaksian aloittamiselle.

5. Lääkkeitä, jotka sisältävät 37 artiklan 5 kohdassa tarkoitettuja nimettyjä mikrobilääkkeitä ei saa käyttää 112, 113 ja 114 artiklan mukaisesti.

6. Komissio voi vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä ja ottaen huomioon lääkeviraston tieteellisen neuvonnan luettelon mikrobilääkeaineista, joita

- a) ei saa käyttää 112, 113 ja 114 artiklan mukaisesti; tai
- b) saa käyttää vain 112, 113 ja 114 artiklan mukaisesti ja tietyin edellytyksin.

Näitä täytäntöönpanosäädöksiä hyväksyessään komissio ottaa huomioon seuraavat perusteet:

- a) eläinten terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvat riskit, jos mikrobilääkettä käytetään 112, 113 ja 114 artiklan mukaisesti;
- b) eläinten terveydelle tai kansanterveydelle mikrobilääkeresistenssin kehittymisestä aiheutuvat riskit;
- c) muiden eläimille tarkoitettujen hoitojen saatavuus;
- d) muiden ihmisille tarkoitettujen mikrobilääkehoitojen saatavuus;
- e) vaikutukset vesiviljelyyn ja tuotantoeläinten pitoon, jos kyseinen sairas eläin ei saa hoitoa.

Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

7. Jäsenvaltio voi rajoittaa entisestään tiettyjen mikrobilääkkeiden käyttöä tai kieltää tiettyjen mikrobilääkkeiden käytön eläinlääkinnässä alueellaan, jos näiden mikrobilääkkeiden antaminen eläimille on vastoin mikrobilääkkeiden hallittua käyttöä koskevan kansallisen politiikan täytäntöönpanoa.

8. Jäsenvaltioiden 7 kohdan perusteella hyväksymien toimenpiteiden on oltava oikeasuhteisia ja perusteltuja.

9. Jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle kaikista 7 kohdan perusteella hyväksytyistä toimenpiteistä.

▼B*108 artikla***Elintarviketuotantoeläinten omistajien ja pitäjien kirjanpito**

1. Elintarviketuotantoeläinten omistajien tai, jos kyseisiä eläimiä eivät pidä niiden omistajat, niiden pitäjien on pidettävä kirjaa käyttämistään lääkkeistä ja soveltuvin osin säilytettävä jäljennös eläinlääkemääräyksestä.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettuun kirjanpitoon on sisällyttävä:
 - a) päivämäärä, jolloin lääkettä on ensimmäisen kerran annettu eläimelle;
 - b) lääkkeen nimi,
 - c) annetun lääkkeen määrä;
 - d) toimittajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka;
 - e) todiste käytetyn lääkkeen hankkimisesta;
 - f) hoidetun eläimen tai eläinryhmän tunnistetiedot;
 - g) lääkettä määränneen eläinlääkäriin nimi ja yhteystiedot, jos sellainen on;
 - h) varoaika, vaikka tällainen aika olisi nolla;
 - i) hoidon kesto.
3. Jos tämän artiklan 2 kohdan mukaisesti kirjattavat tiedot ovat jo saatavilla eläinlääkemääräyksen jäljennöksessä, tilan kirjanpidossa tai hevoseläinten tapauksessa 8 artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa kerran myönnettävässä elinikäisessä tunnistusasiakirjassa, niitä ei tarvitse kirjata erikseen.
4. Jäsenvaltiot voivat asettaa elintarviketuotantoeläinten omistajille ja pitäjille kirjanpitoa koskevia lisävaatimuksia.
5. Tämän kirjanpidon sisältämien tietojen on oltava toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten 123 artiklan mukaisesti vähintään viiden vuoden ajan.

*109 artikla***Hevoseläimiä koskevat kirjanpitovelvollisuudet**

1. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä asetusta täsmentämällä niiden tietojen sisältöä ja muotoa, jotka tarvitaan 112 artiklan 4 kohdan ja 115 artiklan 5 kohdan soveltamiseksi ja jotka on sisällytettävä 8 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuun kerran myönnettävään elinikäiseen tunnistusasiakirjaan.
2. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä mallilomakkeen niiden tietojen esittämistä varten, jotka tarvitaan 112 artiklan 4 kohdan ja 115 artiklan 5 kohdan soveltamiseksi ja jotka on 8 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuun kerran myönnettävään elinikäiseen tunnistusasiakirjaan. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.



110 artikla

Immunologisten eläinlääkkeiden käyttö

1. Toimivaltaiset viranomaiset voivat sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti kieltää immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksen, tuominn, jakelun, hallussapidon, myynnin, toimittamisen tai käytön alueellaan tai osassa sitä, jos ainakin yksi seuraavista edellytyksistä täyttyy:

- a) valmisteen antaminen eläimille saattaa häiritä eläintaudin toteamista, valvontaa tai hävittämistä koskevan kansallisen ohjelman täytäntöönpanoa;
- b) valmisteen antaminen eläimille saattaa vaikeuttaa sen todistamista, että elävät eläimet eivät ole sairaita tai että elintarvikkeet tai saattavat aiheuttaa sen, että muut hoidetuista eläimistä saadut tuotteet ovat saastuneita;
- c) taudinaiheuttajakantoja, joille valmiste on tarkoitettu antamaan immuniteetti, ei maantieteellisessä levinneisyydessä mitattuna juuri esiinny kyseisellä alueella.

2. Poiketen siitä, mitä tämän asetuksen 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, ja jos tämän asetuksen 116 artiklassa tarkoitetun kaltaista eläinlääkettä ei ole, toimivaltainen viranomainen voi asetuksen (EU) 2016/429 5 artiklassa tarkoitetun luetteloon merkityn taudin tai mainitun asetuksen 6 artiklassa tarkoitetun uuden taudin puhjetessa sallia sellaisen immunologisten eläinlääkkeen käytön, jolle ei ole myönnetty myyntilupaa unionissa.

3. Poiketen siitä, mitä tämän asetuksen 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, kun immunologiselle eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa mutta sitä ei ole enää saatavilla unionissa tautiin, jota ei tarkoiteta asetuksen (EU) 2016/429 5 tai 6 artiklassa mutta jota esiintyy jo unionissa, toimivaltainen viranomainen voi eläinten terveyden ja hyvinvoinnin sekä kansanterveyden turvaamiseksi sallia tapauskohtaisesti sellaisen immunologisten eläinlääkkeen käytön, jolla ei ole myyntilupaa unionissa.

4. Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava viipymättä komissiolle 1, 2 ja 3 kohdan soveltamisesta ja kyseisten kohtien täytäntöönpanolle asetetuista edellytyksistä.

5. Jos eläin on määrä viedä kolmanteen maahan ja siihen sovelletaan näin ollen kyseisen kolmannen maan erityisiä, sitovia terveystarvikkeita, toimivaltainen viranomainen voi sallia, että yksinomaan kyseiselle eläimelle annetaan immunologista eläinlääkettä, jolla ei ole myyntilupaa asianomaisessa jäsenvaltiossa mutta jonka käyttö on sallittua kolmannessa maassa, johon eläin viedään.

111 artikla

Eläinlääkkeiden käyttö muissa jäsenvaltioissa palveluja tarjoavien eläinlääkärien toimesta

1. Eläinlääkärillä, joka tarjoaa palveluja muussa jäsenvaltiossa kuin sijoittautumisjäsenvaltiossaan, jäljempänä 'vastaanottava jäsenvaltio', on oltava lupa pitää hallussaan ja antaa eläinlääkkeitä, joille ei ole myönnetty myyntilupaa vastaanottavassa jäsenvaltiossa, hoidossaan oleville

▼B

eläimille tai eläinryhmille tarvittavina määrinä, jotka eivät ylitä eläinlääkärin määräämiä hoidon edellyttämiä määriä, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) eläinlääkärin sijoittautumisjäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai komissio on myöntänyt myyntiluvan eläinlääkkeelle, jota eläimille on tarkoitus antaa;
- b) eläinlääkäri kuljettaa kyseiset eläinlääkkeet niiden alkuperäispakkausksessa;
- c) eläinlääkäri noudattaa kyseisessä vastaanottavassa jäsenvaltiossa sovellettavia hyviä eläinlääkintätapoja;
- d) eläinlääkäri määrittää varoajan, joka on annettu käytettävän eläinlääkkeen myyntipäällyksmerkinnöissä tai pakkausselosteessa;
- e) eläinlääkäri ei myy mitään eläinlääkettä hoidettujen eläinten omistajalle tai pitäjälle vastaanottavassa jäsenvaltiossa, ellei tämä ole sallittua vastaanottavan jäsenvaltion säännösten nojalla.

2. Edellä olevaa 1 kohtaa ei sovelleta immunologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta toksiineja ja seerumeja.

*112 artikla***Lääkkeen myyntiluvan ehtoihin sisällymätön käyttö muilla kuin elintarviketuotantoeläinlajeilla**

1. Poiketen siitä, mitä 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, kun jäsenvaltiossa ei ole myyntiluvan saanutta eläinlääkettä tiettyyn käyttöaiheeseen muulla kuin elintarviketuotantoeläinlajilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa kyseistä eläintä seuraavilla lääkkeillä:

- a) eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa tai toisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön samalla tai toisella eläinlajilla samaan tai toiseen käyttöaiheeseen;
- b) jos a alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti;
- c) jos tämän kohdan a tai b alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, eläinlääkemääräyksen ehtojen mukaisesti valmistetulla ex tempore-eläinlääkkeellä.

▼B

2. Jos lääkettä ei ole 1 kohdan mukaisesti saatavilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa muuta kuin elintarviketuotantoeläintä eläinlääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa kolmannessa maassa samalle eläinlajille ja samaan käyttöaiheeseen, immunologisia eläinlääkkeitä lukuun ottamatta.

3. Eläinlääkäri voi antaa itse tai omalla vastuullaan sallia toisen henkilön antaa kyseistä lääkettä kansallisten säännösten mukaisesti.

4. Tätä artiklaa sovelletaan myös eläinlääkäriin hevoseläimiin kuuluvalla eläimelle antamaan hoitoon edellyttäen, että kyseisestä eläimestä on ilmoitettu 8 artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa kerran myönnettävässä elinikäisessä tunnistusasiakirjassa, että sitä ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi.

5. Tätä artiklaa sovelletaan myös, kun asianomaisessa jäsenvaltiossa ei ole saatavilla myyntiluvan saanutta eläinlääkettä.

*113 artikla***Lääkkeen myyntiluvan ehtoihin sisältymätön käyttö elintarviketuotantoon käytettävillä maaeläinlajeilla**

1. Poiketen siitä, mitä 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, kun jäsenvaltiossa ei ole myyntiluvan saanutta eläinlääkettä tiettyyn käyttöaiheeseen elintarviketuotantoon käytettävällä maaeläinlajilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa kyseistä eläintä seuraavilla lääkkeillä:

- a) eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa tai toisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön samalla tai toisella elintarviketuotantoon käytettävällä maaeläinlajilla samaan tai toiseen käyttöaiheeseen;
- b) jos tämän kohdan a alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön muulla kuin elintarviketuotantoeläinlajilla samaan käyttöaiheeseen;
- c) jos tämän kohdan a tai b alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti; tai
- d) jos tämän kohdan a, b tai c alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, eläinlääkemääräyksen ehtojen mukaisesti valmistetulla ex tempore-eläinlääkkeellä.

2. Jos lääkettä ei ole 1 kohdan mukaisesti saatavilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa elintarviketuotantoon käytettävää maaeläintä eläinlääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa kolmannessa maassa samalle eläinlajille ja samaan käyttöaiheeseen, immunologisia eläinlääkkeitä lukuun ottamatta.

▼B

3. Eläinlääkäri voi antaa itse tai omalla vastuullaan sallia toisen henkilön antaa kyseistä lääkettä kansallisten säännösten mukaisesti.
4. Tämän artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisesti käytettävän lääkkeen sisältämien farmakologisesti vaikuttavien aineiden on oltava sallittuja asetuksen (EY) N:o 470/2009 ja sen nojalla mahdollisesti annettujen säädösten mukaisesti.
5. Tätä artiklaa sovelletaan myös, kun asianomaisessa jäsenvaltiossa ei ole saatavilla myyntiluvan saanutta eläinlääkettä.

*114 artikla***Lääkkeiden käyttö elintarviketuotantoon käytettävillä vesieläinlajeilla**

1. Poiketen siitä, mitä 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, kun jäsenvaltiossa ei ole myyntiluvan saanutta eläinlääkettä tiettyyn käyttöaiheeseen elintarviketuotantoon käytettävällä vesieläinlajilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimille kohtuutonta kärsimystä hoitaa kyseisiä eläimiä seuraavilla lääkkeillä:

- a) eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa tai toisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön samalla tai toisella elintarviketuotantoon käytettävällä vesieläinlajilla samaan tai toiseen käyttöaiheeseen;
- b) jos tämän kohdan a alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa tai toisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön elintarviketuotantoon käytettävällä vesieläinlajilla ja joka sisältää 3 kohdan mukaisesti vahvistettavassa luettelossa olevaa ainetta;
- c) jos tämän kohdan a tai b alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja joka sisältää tämän artiklan 3 kohdan mukaisesti vahvistettavassa luettelossa olevia aineita; tai
- d) jos tämän kohdan a, b tai c alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, eläinlääkemääräyksen ehtojen mukaisesti valmistetulla ex tempore-eläinlääkkeellä.

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdan b ja c alakohdassa säädetään, ja kunnes 3 kohdassa tarkoitettu luettelo vahvistetaan, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimille kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa tietyin tilin elintarviketuotantoon käytettäviä vesieläimiä seuraavilla lääkkeillä:

- a) eläinlääkkeellä, jolle on asianomaisessa tai toisessa jäsenvaltiossa myönnetty tämän asetuksen nojalla myyntilupa käyttöön elintarviketuotantoon käytettävällä maaeläinlajilla;
- b) jos a alakohdassa tarkoitettua eläinlääkettä ei ole, ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti.

▼B

3. Komissio vahvistaa täytöntöönpanosäädöksillä viimeistään viiden vuoden kuluttua 28 päivästä tammikuuta 2022 luettelon aineista, joita käytetään eläinlääkkeissä, joille on myönnetty unionissa myyntilupa käyttöön elintarviketuotantoon käytettävillä maaeläinlajeilla, tai sellaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden sisältämistä aineista, joille on myönnetty unionissa myyntilupa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, ja joita voidaan käyttää elintarviketuotantoon käytettävillä vesieläinlajeilla tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti. Nämä täytöntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

Näitä täytöntöönpanosäädöksiä hyväksyessään komissio ottaa huomioon seuraavat perusteet:

- a) ympäristölle aiheutuvat riskit, jos elintarviketuotantoon käytettäviä vesieläimiä hoidetaan kyseisillä aineilla;
- b) vaikutus eläinten terveyteen ja kansanterveyteen, jos hoitoa tarvitsevalle elintarviketuotantoon käytettävälle vesieläinlajille ei voida antaa 107 artiklan 6 kohdan mukaiseen luetteloon sisällytettyä mikrobilääkettä;
- c) muiden lääkkeiden, hoitojen tai tautien ehkäisyyn tai hoitoon liittyvien toimenpiteiden tai tiettyjen käyttöaiheiden saatavuus tai puute elintarviketuotantoon käytettäville vesieläinlajeille.

4. Jos lääkettä ei ole 1 ja 2 kohdan mukaisesti saatavilla, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimille kohtuutonta kärsimystä poikkeuksellisesti hoitaa elintarviketuotantoon käytettäviä vesieläinlajeja eläinlääkkeellä, jolle on myönnetty myyntilupa kolmannessa maassa samalle eläinlajille ja samaan käyttöaiheeseen, immunologisia eläinlääkkeitä lukuun ottamatta.

5. Eläinlääkäri voi antaa itse tai omalla vastuullaan sallia toisen henkilön antaa kyseistä lääkettä kansallisten säännösten mukaisesti.

6. Tämän artiklan 1, 2 ja 4 kohdan mukaisesti käytettävän lääkkeen sisältämien farmakologisesti vaikuttavien aineiden on oltava sallittuja asetuksen (EY) N:o 470/2009 ja sen nojalla mahdollisesti annettujen säästöjen mukaisesti.

7. Tätä artiklaa sovelletaan myös, kun asianomaisessa jäsenvaltiossa ei ole saatavilla myyntiluvan saanutta eläinlääkettä.

*115 artikla***Niiden lääkkeiden varoaika, joita käytetään elintarviketuotantoeläinlajeilla muussa kuin myyntiluvan ehtojen mukaisessa käytössä**

1. Ellei käytetyn lääkkeen varoaikaa ole kyseessä olevan eläinlajin osalta annettu valmisteyhteenvedossa, eläinlääkäriin on 113 ja 114 artiklan soveltamiseksi määritettävä varoaika seuraavin perustein:

- a) elintarviketuotannossa käytettävien nisäkkäiden ja siipikarjan sekä tarhattujen riistalintujen lihan ja sisäelinten osalta varoajan on oltava vähintään:

▼B

- i) pisin valmisteyhteenvedossa lihan ja sisäelinten osalta annettu varoaika kerrottuna kertoimella 1,5;
 - ii) 28 vuorokautta, jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa eläintarviketuotantoeläimille;
 - iii) yksi vuorokausi, jos lääkkeen varoaika on nolla vuorokautta ja sitä käytetään eri taksonomisella heimolla kuin sillä, jolle myyntilupa on myönnetty;
- b) maitoa ihmisravinnoksi tuottavien eläinten maidon osalta varoajan on oltava vähintään:
- i) pisin valmisteyhteenvedossa minkä tahansa eläimen maidon osalta annettu varoaika kerrottuna kertoimella 1,5;
 - ii) seitsemän vuorokautta, jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa maitoa ihmisravinnoksi tuottaville eläimille;
 - iii) yksi vuorokausi, jos lääkkeen varoaika on nolla vuorokautta;
- c) munia ihmisravinnoksi tuottavien eläinten munien osalta varoajan on oltava vähintään:
- i) pisin valmisteyhteenvedossa minkä tahansa eläinlajin munien osalta annettu varoaika kerrottuna kertoimella 1,5;
 - ii) kymmenen vuorokautta, jos valmisteella ei ole myyntilupaa muna ihmisravinnoksi tuottaville eläimille;
- d) lihaa ihmisravinnoksi tuottavien vesieläinlajien osalta varoajan on oltava vähintään:
- i) pisin valmisteyhteenvedossa minkä tahansa vesieläinlajin osalta annettu varoaika kerrottuna kertoimella 1,5 ja ilmaistuna astevuorokausina;
 - ii) jos lääkkeellä on myyntilupa eläintarviketuotantoon käytettäville maaeläinlajeille, pisin valmisteyhteenvedossa minkä tahansa eläintarviketuotantoeläinlajin osalta annettu varoaika kerrottuna kertoimella 50 ja ilmaistuna astevuorokausina, kuitenkin enintään 500 astevuorokautta;
 - iii) 500 astevuorokautta, jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa eläintarviketuotantoeläinlajeille;
 - iv) 25 astevuorokautta, jos pisin minkä tahansa eläinlajin osalta annettu varoaika on nolla vuorokautta.

▼B

2. Jos varoaikaa 1 kohdan a alakohdan i alakohdan, b alakohdan i alakohdan, c alakohdan i alakohdan sekä d alakohdan i ja ii alakohdan mukaisesti laskettaessa ei saada tulokseksi tasalukuisia vuorokausia, varoaika pyöristetään ylöspäin lähimpään kokonaislukuun.

3. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan tätä artiklaa mukauttamalla sen 1 ja 4 kohdassa vahvistettuja sääntöjä uuden tieteellisen näytön perusteella.

4. Mehiläisten osalta eläinlääkärin on määritettävä asianmukainen varoaika arvioimalla tapauskohtaisesti kyseessä olevan mehiläispesän tai kyseessä olevien mehiläispesien tilanne ja erityisesti riski jäämistä hunajaan tai muihin mehiläispesistä kerättyihin ihmisravinnoksi tarkoitettuihin elintarvikkeisiin.

5. Poiketen siitä, mitä 113 artiklan 1 ja 4 kohdassa säädetään, komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä luettelon aineista, jotka ovat välttämättömiä hevoseläinten hoidossa tai joista saadaan kliinistä lisähyötyä verrattuna hevoseläimille saatavissa oleviin muihin hoitovaihtoehtoihin ja joiden varoaika hevoseläinten osalta on kuusi kuukautta. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

*116 artikla***Terveystilanne**

Poiketen siitä, mitä 106 artiklan 1 kohdassa säädetään, toimivaltainen viranomainen voi sallia alueellaan sellaisten eläinlääkkeiden käytön, joille ei ole myönnetty myyntilupaa kyseisessä jäsenvaltiossa, jos eläinten terveystilanne tai kansanterveystilanne sitä edellyttää ja jos kyseisille eläinlääkkeille on myönnetty myyntilupa toisessa jäsenvaltiossa.

*117 artikla***Eläinlääkejätteen kerääminen ja hävittäminen**

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että eläinlääkejätteen keräämistä ja hävittämistä varten on olemassa asianmukaiset järjestelmät.

*118 artikla***Unioniin tuotavat eläimet tai eläinperäiset tuotteet**

1. Edellä olevaa 107 artiklan 2 kohtaa sovelletaan soveltuvien osien kolmansien maiden toimijoihin, ja nämä toimijat eivät saa käyttää 37 artiklan 5 kohdassa tarkoitettuja nimettyjä mikrobilääkkeitä, siltä osin kuin sillä on merkitystä kyseisistä kolmansista maista unioniin vietävien eläinten tai eläinperäisten tuotteiden kannalta.

2. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä artiklaa antamalla tarpeelliset yksityiskohtaiset säännöt tämän artiklan 1 kohdan soveltamisesta.



4 j a k s o

M a i n o n t a*119 artikla***Eläinlääkkeiden mainonta**

1. Jäsenvaltiossa saa mainostaa vain eläinlääkkeitä, jotka ovat saaneet myyntiluvan tai jotka on rekisteröity kyseisessä jäsenvaltiossa, jollei toimivaltainen viranomainen toisin päätä sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti.
2. Eläinlääkkeen mainonnasta on käytävä selvästi ilmi, että sen tarkoituksena on edistää kyseisen eläinlääkkeen toimittamista, myyntiä, määräämistä, jakelua tai käyttöä.
3. Mainontaa ei saa muotoilla niin, että eläinlääkettä saatetaan luulla rehuksi tai biosidiksi.
4. Mainonnassa on noudatettava mainostettavan eläinlääkkeen valmisteyhteenvetoa.
5. Mainonta ei se saa sisältää millään tavalla harhaanjohtavaa tietoa tai johtaa kyseisen eläinlääkkeen väärään käyttöön.
6. Mainonnan on kannustettava eläinlääkkeen vastuulliseen käyttöön esittelemällä se asiallisesti ja liioittelematta sen ominaisuuksia.
7. Jos eläinlääkkeen myyntilupa keskeytetään, eläinlääkettä ei saa keskeyttämisen voimassaoloaikana mainostaa jäsenvaltiossa, jossa myyntilupa on keskeytetty.
8. Eläinlääkkeitä ei saa jakaa myynninedistämistarkoituksessa, lukuun ottamatta pieniä määriä näytteitä.
9. Eläimille tarkoitettuja mikrobilääkkeitä ei saa jakaa myynninedistämistarkoituksessa näytteinä eikä missään muussa muodossa.
10. Edellä 8 kohdassa tarkoitetuissa näytteissä on oltava asianmukaiset merkinnät, joista käy ilmi, että ne ovat näytteitä, ja ne on annettava sponsoroiduissa tapahtumissa suoraan eläinlääkäreille tai muille henkilöille, joilla on lupa toimittaa tällaisia eläinlääkkeitä, tai eläinlääke-esittelijät voivat antaa niitä käyntinsä yhteydessä.

*120 artikla***Eläinlääkemääräystä edellyttävien eläinlääkkeiden mainonta**

1. Eläinlääkkeitä, jotka edellyttävät eläinlääkemääräystä 34 artiklan mukaisesti, voidaan mainostaa yksinomaan seuraaville henkilöille:
 - a) eläinlääkärit;
 - b) henkilöt, joilla on lupa toimittaa eläinlääkkeitä kansallisen lainsäädännön mukaisesti.

▼B

2. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltio voi sallia eläinlääkemääräystä 34 artiklan mukaisesti edellyttävien eläinlääkkeiden mainonnan ammattimaisille eläintenpitäjille, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) mainonta rajoitetaan immunologisiin eläinlääkkeisiin;
- b) mainonnassa ammattimaisia eläintenpitäjiä kehoitetaan nimenomaisesti konsultoimaan eläinlääkäreitä immunologisesta eläinlääkkeestä.

3. Sen estämättä, mitä 1 ja 2 kohdassa säädetään, inaktivoituja immunologisia eläinlääkkeitä, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu, ei saa mainostaa.

*121 artikla***Eläimiin käytettyjen lääkkeiden myynninedistäminen**

1. Mainostettaessa lääkkeitä henkilöille, joilla on kelpoisuus määrätä tai toimittaa niitä tämän asetuksen mukaisesti, kyseisille henkilöille ei saa antaa, tarjota tai luvata lahjoja, rahallista hyötyä tai luontoisetua, elleivät ne ole arvoltaan vähäisiä ja liity jollain tavoin lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen käytännössä.

2. Henkilöt, joilla on 1 kohdassa tarkoitettu kelpoisuus määrätä tai toimittaa lääkkeitä, eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään mainitussa kohdassa kiellettyä kannustinta.

3. Edellä olevan 1 kohdan säännökset eivät estä vieraanvaraisuuden suoraa tai välillistä tarjoamista puhtaasti ammatillisessa tai tieteellisessä tarkoituksessa järjestetyissä tapahtumissa. Tällaisen vieraanvaraisuuden on aina oltava tiukasti rajoitettu tapahtuman mainittuihin päätavoitteisiin.

4. Edellä olevan 1, 2 ja 3 kohdan säännökset eivät vaikuta jäsenvaltioissa olemassa oleviin toimenpiteisiin tai kauppatapoihin, jotka koskevat hintoja, voittomarginaaleja ja alennuksia.

*122 artikla***Mainontaa koskevien säännösten täytäntöönpano**

Jäsenvaltiot voivat säätää menettelyistä, joita ne pitävät aiheellisina 119, 120 ja 121 artiklan täytäntöönpanemiseksi.

*VIII LUKU***TARKASTUKSET JA VALVONTA***123 artikla***Valvonta**

1. Toimivaltaisten viranomaisten on suoritettava seuraaviin henkilöihin kohdistettavaa valvontaa:

- a) eläinlääkkeiden ja vaikuttavien aineiden valmistajat ja tuojat;
- b) vaikuttavien aineiden jakelijat;
- c) myyntiluvan haltijat;

▼B

- d) tukkukauppaluvan haltijat;
 - e) vähittäismyyjät;
 - f) elintarviketuotantoeläinten omistajat ja pitäjät;
 - g) eläinlääkärit;
 - h) homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröinnin haltijat;
 - i) 5 artiklan 6 kohdassa tarkoitetut myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden haltijat; sekä
 - j) kaikki muut henkilöt, joilla on velvollisuuksia tämän asetuksen nojalla.
2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua valvontaa on suoritettava säännöllisesti ja riskiperusteisesti, jotta voidaan varmistaa, että 1 kohdassa tarkoitetut henkilöt noudattavat tätä asetusta.
3. Toimivaltaisten viranomaisten on suoritettava 2 kohdassa tarkoitettua riskiperusteista valvontaa ottaen huomioon vähintään seuraavat seikat:
- a) edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden toimintaan ja toiminnan suorituspaikkoihin erottamattomasti liittyvät riskit;
 - b) se, miten edellä 1 kohdassa tarkoitetut henkilöt ovat aiemmin toimineet suoritettun valvonnan tulosten suhteen, ja säännösten aiempi noudattaminen;
 - c) tiedot, jotka saattavat viitata noudattamatta jättämiseen;
 - d) noudattamatta jättämisen mahdolliset vaikutukset kansanterveyteen, eläinten terveyteen, eläinten hyvinvointiin ja ympäristöön.
4. Valvontaa voidaan suorittaa myös toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, komission tai lääkeviraston pyynnöstä.
5. Valvonnan on oltava toimivaltaisten viranomaisten edustajien suorittamaa.
6. Valvonnan osana voidaan suorittaa tarkastuksia. Tällaiset tarkastukset voidaan tehdä ennakolta ilmoittamatta. Tällaisten tarkastusten aikana toimivaltaisen viranomaisen edustajilla on oltava valtuudet ainakin:
- a) tarkastaa tilat, laitteet, kuljetusvälineet, kirjanpidot, asiakirjat ja järjestelmät, jotka liittyvät tarkastuksen tarkoitukseen;
 - b) tarkastaa ja ottaa näytteitä riippumattoman analyysin teettämiseksi jollakin virallisella lääkevalvontalaboratoriolla tai jonkin jäsenvaltion kyseiseen tarkoitukseen nimeämällä laboratorion;
 - c) dokumentoida edustajien tarpeellisenä pitämä näyttö;
 - d) kohdistaa samanlaista valvontaa kaikkiin osapuoliin, jotka suorittavat tässä asetuksessa säädettyjä tehtäviä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden kanssa, nimissä tai puolesta.
7. Toimivaltaisten viranomaisten edustajien on pidettävä kirjaa jokaisesta suorittamastaan tarkastuksesta ja laadittava tarvittaessa raportti. Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava 1 kohdassa tarkoitettulle henkilölle nopeasti kirjallisesti mahdollisesta tarkastuksen yhteydessä havaitusta noudattamatta jättämisestä, ja hänelle on annettava tilaisuus esittää huomautuksia toimivaltaisen viranomaisen asettamassa määräajassa.

▼B

8. Toimivaltaisella viranomaisella on oltava käytössä menettelyt ja järjestelyt, joilla varmistetaan, että valvontaa suorittavalla henkilöstöllä ei ole minkäänlaisia eturistiriitoja.

*124 artikla***Komission tekemät auditoinnit**

Komissio voi suorittaa jäsenvaltioissa näiden toimivaltaisten viranomaisten auditointeja toimivaltaisten viranomaisten suorittaman valvonnan asianmukaisuuden varmistamiseksi. Nämä auditoinnit on koordinoitava asianomaisten jäsenvaltioiden kanssa ja suoritettava niin, että vältetään tarpeeton hallinnollinen rasitus.

Komissio laatii jokaisen auditoinnin jälkeen raportin, joka sisältää tarvittaessa suosituksia asianomaiselle jäsenvaltiolle. Komissio toimittaa raporttiluonnoksen toimivaltaiselle viranomaiselle huomautusten esittämistä varten ja ottaa sen mahdolliset huomautukset huomioon lopullista raporttia laatiessaan. Komissio asettaa lopullisen raportin ja huomautukset julkisesti saataville.

*125 artikla***Sertifikaatti**

Sen tarkistamiseksi, ovatko sertifikaatin saamiseksi toimitetut tiedot *Euroopan farmakopean* monografioiden mukaiset, neuvoston päätöksellä 94/358/EY⁽⁹⁾ hyväksytyssä *Euroopan farmakopean* laatimista koskevassa yleissopimuksessa tarkoitettu nimistöjen ja laatu normien standardointiin (lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin) voi kääntyä komission tai lääkeviraston puoleen pyytääkseen tällaista toimivaltaisen viranomaisen suorittamaa tarkastusta silloin, kun kyseisestä lähtöaineesta on julkaistu *Euroopan farmakopean* monografia.

*126 artikla***Lääketurvataarkastuksia koskevat erityissäännöt**

1. Toimivaltaiset viranomaiset ja lääkevirasto varmistavat, että kaikki lääketurvajärjestelmän kantatiedostot unionissa tarkastetaan säännöllisesti ja että lääketurvajärjestelmiä sovelletaan asianmukaisesti.

2. Lääkevirasto koordinoi 44 artiklan mukaisesti myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden lääketurvajärjestelmien tarkastuksia, ja toimivaltaiset viranomaiset suorittavat kyseiset tarkastukset.

3. Toimivaltaiset viranomaiset suorittavat 47, 49, 52 ja 53 artiklan mukaisesti myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden lääketurvajärjestelmien tarkastukset.

4. Niiden jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset, joissa lääketurvajärjestelmän kantatiedostot sijaitsevat, suorittavat lääketurvajärjestelmän kantatiedostojen tarkastukset.

⁽⁹⁾ Neuvoston päätös 94/358/EY, tehty 16 päivänä kesäkuuta 1994, Euroopan farmakopean laatimista koskevan yleissopimuksen hyväksymisestä Euroopan yhteisön puolesta (EYVL L 158, 25.6.1994, s. 17).

▼B

5. Toimivaltainen viranomainen voi sen estämättä, mitä tämän artiklan 4 kohdassa säädetään, ja 80 artiklan nojalla tehdä työnjakoa ja tehtävien siirtoa koskevia järjestelyitä toisten toimivaltaisten viranomaisien kanssa, jotta vältetään lääketurvajärjestelmien tarkastusten päällekkäisyys.

6. Lääketurvataarkastusten tulokset kirjataan 74 artiklassa tarkoitettuun lääketurvatietokantaan.

*127 artikla***Näyttö eläinlääkkeen laadusta**

1. Myyntiluvan haltijalla on oltava käytettävissään tulokset valvontatesteistä, jotka on tehty eläinlääkkeelle tai valmistusprosessin ainesosille ja väliuotteille myyntiluvassa esitettyjen menetelmien mukaisesti.

2. Jos toimivaltainen viranomainen toteaa, että eläinlääkkeen erä ei ole valmistajan valvontaraportin tai myyntiluvassa määrättyjen eritelmien mukainen, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin myyntiluvan haltijan ja valmistajan suhteen ja ilmoitettava asiasta niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa, sekä lääkevirastolle, kun on kyse keskitetyn menettelyn mukaisesti myyntiluvan saaneesta eläinlääkkeestä.

*128 artikla***Näyttö immunologisen eläinlääkkeen erityislaadusta**

1. Toimivaltaiset viranomaiset voivat 127 artiklan 1 kohdan soveltamiseksi vaatia, että immunologisten eläinlääkkeiden myyntiluvan haltija toimittaa toimivaltaisille viranomaisille jäljennökset kaikista kelpoisuusehdot täyttävän henkilön 97 artiklan mukaisesti allekirjoittamista valvontaraporteista.

2. Immunologisten eläinlääkkeiden myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että jokaisesta eläinlääke-erästä pidetään varastossa riittävä määrä edustavia näytteitä ainakin viimeiseen käyttöpäivämäärään asti, ja toimitettava näytteitä pyynnöstä viipymättä toimivaltaisille viranomaisille.

3. Toimivaltainen viranomainen voi vaatia immunologisen eläinlääkkeen myyntiluvan haltijaa toimittamaan näytteitä pakkaamattomista eristä ja/tai immunologisesta eläinlääkkeestä virallisen lääkevalvontalaboratorion tutkittavaksi, ennen kuin valmiste saatetaan markkinoille, jos tämä on aiheellista ihmisten tai eläinten terveyteen liittyvistä syistä.

▼B

4. Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava viipymättä 2 kohdassa tarkoitettut näytteet, joiden mukaan liitetään 1 kohdassa tarkoitettua valvontaa koskevat raportit valvontates-tejä varten. Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava kaikkien niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa immunologinen eläinlääke on saanut myyntiluvan, sekä lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalaiselle laatutyöelimelle (EDQM) ja lääkevirastolle, kun on kyse keskitetyn menettelyn mukaisesti myyntiluvan saaneista immuno-logisista eläinlääkkeistä, että se aikoo tarkastaa immunologisen eläin-lääkkeen erää.

5. Tässä luvussa tarkoitettujen valvontaraporttien perusteella valvon-nasta vastaava laboratorio suorittaa toimitetuille näytteille uudelleen kaikki valmistajan lopulliselle immunologiselle eläinlääkkeelle suoritta-mat testit myyntilupaa varten toimitetuissa asiakirjoissa olevien asiaan-kuuluvien eritelmien mukaisesti.

6. Valvonnasta vastaavan laboratorion uudelleen suoritettaviksi tule-vien testien luettelo rajoitetaan perusteltuihin testeihin sillä edellytyksel-lä, että kaikki asianomaisten jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset ja tapauksen mukaan lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laa-tutyöelin hyväksyvät tämän.

Niiden immunologisten eläinlääkkeiden osalta, jotka ovat saaneet myyn-tiluvan keskitetyn menettelyn mukaisesti, valvonnasta vastaavan labora-torion uudelleen suorittamien testien luetteloa voidaan lyhentää ainoas-taan lääkeviraston suostumuksella.

7. Toimivaltaisten viranomaisten on tunnustettava 5 kohdassa tarkoi-tettujen testien tulokset.

8. Toimivaltaisten viranomaisten on huolehdittava siitä, että nämä tutkimukset saadaan valmiiksi 60 päivän kuluessa näytteiden ja valvon-taraporttien vastaanottamisesta, ellei komissiolle ilmoiteta, että pidempi määräaika on tarpeen testien suorittamiseksi.

9. Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava samassa määräajassa näiden testien tuloksista muiden asianomaisten jäsenvaltioiden toimival-taisille viranomaisille, lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalaiselle laatutyöelimelle, myyntiluvan haltijalle ja tarvittaessa valmistajalle.

10. Toimivaltaisten viranomaisten on todennettava, että immunolo-gisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistusprosessit ovat validoituja ja että niiden avulla on mahdollista varmistua erien yhden-mukaisuudesta.

*IX LUKU***RAJOITUKSET JA SEURAAMUKSET***129 artikla***Tilapäiset turvallisuusrajoitukset**

1. Toimivaltainen viranomainen tai, kun on kyse keskitetyn myynti-luvan saaneesta eläinlääkkeestä, myös komissio voi asettaa myyntiluvan haltijalle ja muille henkilöille, joilla on velvollisuuksia tämän asetuksen

▼B

nojalla, tilapäisiä turvallisuusrajoituksia. Tilapäisiin turvallisuusrajoitukseen voi kuulua:

- a) eläinlääkkeen toimittamisen rajoittaminen toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä ja, kun on kyse keskitetyn myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä, myös komission toimivaltaiselle viranomaiselle osoittamasta pyynnöstä;
- b) eläinlääkkeen käytön rajoittaminen toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä ja, kun on kyse keskitetyn myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä, myös komission toimivaltaiselle viranomaiselle osoittamasta pyynnöstä;
- c) myyntiluvan keskeyttäminen myyntiluvan myöntäneen toimivaltaisen viranomaisen toimesta ja, kun on kyse keskitetyn myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä, komission toimesta.

2. Asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava muille toimivaltaisille viranomaisille ja komissiolle kaikista asetetuista tilapäisistä turvallisuusrajoituksista viimeistään seuraavana työpäivänä. Kun on kyse keskitetyistä myyntiluvista, komissio ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille kaikista asetetuista tilapäisistä turvallisuusrajoituksista samassa määräajassa.

3. Toimivaltaiset viranomaiset ja komissio voivat samanaikaisesti, kun ne asettavat rajoituksen tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti, saattaa asian lääkeviraston käsiteltäväksi 82 artiklan mukaisesti.

4. Myyntiluvan haltija voi soveltuvissa tapauksissa jättää myyntiluvan ehtojen muutosta koskevan hakemuksen 62 artiklan mukaisesti.

*130 artikla***Myyntiluvan keskeyttäminen, peruuttaminen tai myyntiluvan ehtojen muuttaminen**

1. Toimivaltainen viranomainen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio keskeyttää tai peruuttaa myyntiluvan tai pyytää myyntiluvan haltijaa jättämään myyntiluvan ehtojen muutosta koskevan hakemuksen, jos eläinlääkkeen hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa tai se on riittämätön elintarvikkeiden turvallisuuden varmistamiseksi.

2. Toimivaltainen viranomainen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio peruuttaa myyntiluvan, jos myyntiluvan haltija ei enää täytä 5 artiklan 4 kohdassa tarkoitettua vaatimusta unioniin sijoittautumisesta.

3. Toimivaltainen viranomainen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi keskeyttää tai peruuttaa myyntiluvan tai tapauksen mukaan pyytää myyntiluvan haltijaa jättämään myyntiluvan ehtojen muutosta koskevan hakemuksen yhdestä tai useammasta seuraavista syistä:

▼B

- a) myyntiluvan haltija ei noudata 58 artiklassa säädettyjä vaatimuksia;
- b) myyntiluvan haltija ei noudata 127 artiklassa säädettyjä vaatimuksia;
- c) 77 artiklan 1 kohdan mukaisesti perustettu lääketurvajärjestelmä on riittämätön;
- d) myyntiluvan haltija ei täytä 77 artiklassa säädettyjä velvollisuuksiinsa;
- e) lääketurvatoiminnasta vastaava kelpoisuusehdot täyttävä henkilö ei hoida 78 artiklassa säädettyjä tehtäviään.

4. Edellä olevan 1, 2 ja 3 kohdan soveltamiseksi keskitetyn myyntiluvan tapauksessa ja ennen toimenpiteisiin ryhtymistä komissio pyytää tarvittaessa lääkeviraston lausunnon määräajassa, jonka komissio asettaa asian kiireellisyyden mukaan, tutkiakseen kyseisissä kohdissa tarkoitetut perustelut. Eläinlääkkeen myyntiluvan haltijaa pyydetään esittämään asiasta suullinen tai kirjallinen selvitys komission asettamassa määräajassa.

Komissio päättää lääkeviraston lausunnon perusteella mahdollisesti tarvittavista väliaikaisista toimenpiteistä, joita sovelletaan välittömästi. Komissio vahvistaa täytäntöönpanosäädöksillä lopullisen päätöksen. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 145 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

5. Jäsenvaltioiden on säädettävä 1, 2 ja 3 kohdan soveltamista koskevista menettelyistä.

*131 artikla***Tukkukauppaluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen**

1. Jos 101 artiklan 3 kohdassa säädettyjä vaatimuksia ei noudateta, toimivaltaisen viranomaisen on keskeytettävä tai peruutettava eläinlääkkeiden tukkukauppalupa.

2. Jos 101 artiklan muissa kohdissa kuin 3 kohdassa säädettyjä vaatimuksia ei noudateta, toimivaltainen viranomainen voi, sanotun rajoittamatta muita asianmukaisia toimenpiteitä kansallisen lainsäädännön nojalla, toteuttaa yhden tai useamman seuraavista toimenpiteistä:

- a) tukkukauppaluvan keskeyttäminen;
- b) yhden tai useamman eläinlääkkeiden ryhmän tukkukauppaluvan keskeyttäminen;
- c) yhden tai useamman eläinlääkkeiden ryhmän tukkukauppaluvan peruuttaminen.

*132 artikla***Vaikuttavien aineiden tuojien, valmistajien ja jakelijoiden poistaminen valmistusta ja tukkukauppaa koskevasta tietokannasta**

Jos vaikuttavien aineiden tuojat, valmistajat tai jakelijat eivät noudata 95 artiklassa säädettyjä vaatimuksia, toimivaltaisen viranomaisen on poistettava kyseiset tuojat, valmistajat tai jakelijat väliaikaisesti tai lopullisesti valmistusta ja tukkukauppaa koskevasta tietokannasta.



133 artikla

Valmistusluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen

Jos 93 artiklassa säädettyjä vaatimuksia ei noudateta, toimivaltaisen viranomaisen on, sanotun rajoittamatta muita asianmukaisia toimenpiteitä kansallisen lainsäädännön nojalla, toteutettava yksi tai useampi seuraavista toimenpiteistä:

- a) eläinlääkkeiden valmistuksen keskeyttäminen;
- b) eläinlääkkeiden tuonnin keskeyttäminen kolmansista maista;
- c) yhden tai useamman lääkemuodon valmistusluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen;
- d) yhtä tai useampaa toimintoa koskevan valmistusluvan keskeyttäminen tai päättäminen yhdessä tai useammassa valmistuspaikassa.

134 artikla

Eläinlääkkeiden toimittamisen kieltäminen

1. Jos kansanterveyttä tai eläinten terveyttä tai ympäristöä uhkaa riski, toimivaltainen viranomainen tai, kun on kyse keskitetyn menettelyn mukaisesti myyntiluvan saaneesta eläinlääkkeestä, komissio voi kieltää eläinlääkkeen toimittamisen ja vaatia myyntiluvan haltijaa tai toimittajia lopettamaan toimittamisen tai vetämään eläinlääkkeen takaisin, jos jokin seuraavista edellytyksistä täyttyy:

- a) eläinlääkkeen hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa;
- b) eläinlääkkeen laadullinen tai määrällinen koostumus ei ole 35 artiklassa tarkoitetussa valmisteyhteenvedossa ilmoitetun mukainen;
- c) suositeltu varoaika on riittämätön elintarvikkeiden turvallisuuden varmistamiseksi;
- d) 127 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja valvontatestejä ei ole suoritettu; tai
- e) virheelliset myyntipäällysmerkinnät voivat aiheuttaa vakavan riskin eläinten terveydelle tai kansanterveydelle.

2. Toimivaltainen viranomainen tai komissio voi rajoittaa toimittamiskiellon ja palautusmenettelyn koskemaan ainoastaan kyseisen eläinlääkkeen kiistanalaisia tuotantoeria.

135 artikla

Jäsenvaltioiden määräämät seuraamukset

1. Jäsenvaltioiden on säädettävä tämän asetuksen säännösten rikkomiseen sovellettavista seuraamuksista ja toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet niiden täytäntöönpanon varmistamiseksi. Seuraamusten on oltava tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia.

Jäsenvaltioiden on ilmoitettava nämä säännökset ja toimenpiteet komissiolle viimeistään 28 päivänä tammikuuta 2022, ja jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle kaikki niitä koskevat myöhemmät muutokset viipymättä.

▼B

2. Toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että tiedot niiden tapausten tyypistä ja määrästä, joissa määrättiin taloudellisia seuraamuksia, julkaistaan, ottaen huomioon asianomaisten osapuolten oikeutetut edut liikesalaisuuksiensa suojaamisessa.

3. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle viipymättä tämän asetuksen mahdollisesta rikkomisesta johtuvan oikeudenkäyntimenettelyn käynnistämisestä keskitetyn myyntiluvan saaneen eläinlääkkeen myyntiluvan haltijaa vastaan.

*136 artikla***Komission keskitetyn myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden myyntiluvan haltijoille määräämät taloudelliset seuraamukset**

1. Komissio voi määrätä tämän asetuksen nojalla myönnettyjen keskitetyn myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden myyntilupien haltijoille taloudellisia seuraamuksia sakkoina tai uhkasakkoina, jos ne eivät noudata liitteessä III vahvistettuja kyseisiin myyntilupiin liittyviä velvollisuuksiaan.

2. Komissio voi, siinä määrin kuin siitä 7 kohdan b alakohdassa tarkoitetuilla delegoiduilla säädöksillä nimenomaisesti säädetään, määrätä 1 kohdassa tarkoitettuja taloudellisia seuraamuksia myös eri oikeussubjektille tai oikeussubjekteille kuin myyntiluvan haltijalle edellyttäen, että tällaiset oikeussubjektit kuuluvat myyntiluvan haltijan kanssa samaan taloudelliseen yksikköön ja että tällaiset muut oikeussubjektit

a) olivat käyttäneet ratkaisevaa vaikutusvaltaa myyntiluvan haltijaan; tai

b) olivat osallistuneet myyntiluvan haltijan suorittamaan velvollisuuden noudattamatta jättämiseen tai olisivat voineet puuttua siihen.

3. Jos lääkevirasto tai jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo, että myyntiluvan haltija ei ole noudattanut jotain 1 kohdassa tarkoitettua velvollisuutta, se voi pyytää komissiota tutkimaan, onko aiheetta määrätä taloudellisia seuraamuksia mainitun kohdan nojalla.

4. Kun komissio päättää taloudellisen seuraamuksen määräämisestä ja seuraamuksen suuruudesta, se noudattaa tehokkuuden, oikeasuhteisuuden ja varoittavuuden periaatteita ja ottaa tarvittaessa huomioon velvollisuuden noudattamatta jättämisen vakavuuden ja vaikutukset.

5. Edellä olevan 1 kohdan soveltamiseksi komissio ottaa lisäksi huomioon seuraavat seikat:

a) kaikki samaa myyntiluvan haltijaa vastaan jossakin jäsenvaltiossa käynnistetyn säännösten rikkomisesta johtuvat menettelyt, joiden oikeudelliset perusteet ja tosiseikat ovat samat; ja

b) kaikki samalle myyntiluvan haltijalle jo määrätty seuraamukset, joiden oikeudelliset perusteet ja tosiseikat ovat samat.

6. Jos komissio toteaa, että myyntiluvan haltija on tahallisesti tai tuottamuksellisesti jättänyt noudattamatta velvollisuuttaan 1 kohdassa tarkoitettulla tavalla, se voi tehdä päätöksen, jossa määrätään sakko, joka on enintään 5 prosenttia myyntiluvan haltijan kyseisen päätöksen antamispäivää edeltävän tilikauden unionin liikevaihdosta.

▼B

Jos myyntiluvan haltija ei edelleenkään noudata velvollisuuttaan 1 kohdassa tarkoitetulla tavalla, komissio voi tehdä päätöksen, jossa määrätään päiväkohtainen juokseva uhkasakko, joka on enintään 2,5 prosenttia myyntiluvan haltijan päätöksen antamispäivää edeltävän tilikauden keskimääräisestä unionin liikevaihdosta päivää kohti.

Juokseva uhkasakko voidaan määrätä olemaan voimassa asianomaisen komission päätöksen ilmoittamispäivästä siihen päivään saakka, jona myyntiluvan haltijan velvollisuuden noudattamatta jättäminen on lopetettu.

7. Komissio antaa 147 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä asetusta vahvistamalla

- a) menettelyt, joita komissio noudattaa määrätessään sakkoja tai uhkasakkoja, mukaan luettuina säännöt menettelyn vireillepanosta, selvittämistoimista, puolustautumisoikeudesta, asiakirjoihin tutustumisesta, oikeusavusta ja luottamuksellisuudesta;
- b) muut yksityiskohtaiset säännöt, jotka koskevat komission määräämiä taloudellisia seuraamuksia muille oikeussubjekteille kuin myyntiluvan haltijalle;
- c) säännöt menettelyn kestosta ja vanhentumisajoista;
- d) tekijät, jotka komission on otettava huomioon sakkojen ja uhkasakkojen tasoa määrittäessään, ja niiden perimistä koskevat edellytykset ja yksityiskohtaiset säännöt.

8. Komissio voi 1 kohdassa tarkoitetun velvollisuuden noudattamatta jättämistä koskevan tutkimuksen suorittamiseksi tehdä yhteistyötä toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa ja tukeutua lääkeviraston tarjoamiin resursseihin.

9. Kun komissio tekee päätöksen taloudellisen seuraamuksen määräämisestä, se julkaisee tapauksesta tiivistelmän, joka sisältää taloudellisen seuraamuksen kohteeksi joutuneiden myyntilupien haltijoiden nimet ja määrättyjen taloudellisten seuraamusten suuruuden ja perusteet ottaen huomioon myyntiluvan haltijoiden oikeutetut edut liikesalaisuuksien suojaamisessa.

10. Euroopan unionin tuomioistuimella on täysi harkintavalta tutkiessaan valitukset päätöksistä, joilla komissio on määrännyt taloudellisia seuraamuksia. Euroopan unionin tuomioistuin voi kumota komission määräämän sakon tai uhkasakon taikka alentaa tai korottaa sitä.

*X LUKU***SÄÄNTELYVERKOSTO***137 artikla***Toimivaltaiset viranomaiset**

1. Jäsenvaltioiden on nimettävä toimivaltaiset viranomaiset suorittamaan tässä asetuksessa säädettyjä tehtäviä.
2. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käytettävissä on riittävät taloudelliset resurssit henkilöstön ja muiden resurssien hankkimiseksi, joita toimivaltaiset viranomaiset tarvitsevat tässä asetuksessa säädettyjen toimien suorittamisessa.

▼B

3. Toimivaltaisten viranomaisten on toimittava yhteistyössä keskenään tässä asetuksessa säädettyjen tehtäviensä suorittamiseksi ja annettava muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille kyseisten tehtävien kannalta tarpeellinen ja hyödyllinen tuki. Toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava toisilleen tarpeelliset tiedot.

4. Toimivaltaisten viranomaisten on perustellusta pyynnöstä toimitettava viipymättä 123 artiklassa tarkoitettu kirjanpito ja 127 artiklassa tarkoitettut valvontaraportit muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

*138 artikla***Tieteellinen lausunto kansainvälisille eläinterveysjärjestöille**

1. Lääkevirasto voi antaa tieteellisiä lausuntoja kansainvälisten eläinterveysjärjestöjen kanssa tehtävän yhteistyön puitteissa sellaisten eläinlääkkeiden arvioimiseksi, jotka on tarkoitettu yksinomaan unionin ulkopuolisille markkinoille. Tätä koskeva hakemus on jätettävä lääkevirastolle 8 artiklan säännösten mukaisesti. Lääkevirasto voi asiaankuuluvaa järjestöä kuultuaan laatia tieteellisen lausunnon.

2. Lääkevirasto vahvistaa erityiset menettelysäännöt 1 kohdan täytäntöönpanoa varten.

*139 artikla***Eläinlääkekomitea**

1. Lääkeviraston yhteyteen perustetaan eläinlääkekomitea, jäljempänä 'komitea'.

2. Lääkeviraston toimitusjohtajalla tai hänen edustajallaan ja komission edustajilla on oikeus osallistua kaikkiin komitean, työryhmien ja tieteellisten neuvoo-antavien ryhmien kokouksiin.

3. Komitea voi perustaa pysyviä ja väliaikaisia työryhmiä. Komitea voi perustaa tieteellisiä neuvoo-antavia ryhmiä tietäntyyppisten eläinlääkkeiden arviointia varten, ja se voi siirtää näille ryhmille tiettyjä 141 artiklan 1 kohdan b alakohdassa tarkoitettujen tieteellisten lausuntojen laatimiseen liittyviä tehtäviä.

4. Komitea perustaa pysyvän työryhmän, jonka yksinomaisena tehtävänä on antaa tieteellistä neuvontaa yrityksille. Toimitusjohtaja perustaa yhteistyössä komitean kanssa hallinnolliset rakenteet ja menettelyt, joiden avulla asetuksen (EY) N:o 726/2004 57 artiklan 1 kohdan n alakohdassa tarkoitettua yrityksille annettavaa neuvontaa kehitetään erityisesti uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden kehittämisen alalla.

5. Komitea perustaa pysyvän lääketurvatyöryhmän, jonka toimialaan kuuluu unionin lääketurvajärjestelmässä havaittujen mahdollisten lääketurvasignaalien arviointi ja joka ehdottaa 79 artiklassa tarkoitettuja riskinhallintavaihtoehtoja komitealle ja koordinoitiryhmälle ja koordinoi lääketurvatoimintaa koskevaa toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston keskinäistä tiedottamista.

▼B

6. Komitea vahvistaa työjärjestyksensä. Työjärjestyksessä on vahvistettava erityisesti

- a) menettelyt puheenjohtajan nimittämiseksi ja korvaamiseksi;
- b) työryhmien ja tieteellisten neuvoa-antavien ryhmien jäsenten nimeäminen asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettujen hyväksytyjen asiantuntijoiden luettelojen perusteella sekä työryhmien ja tieteellisten neuvoa-antavien ryhmien kuulemismenettelyt;
- c) kiireellisissä tapauksissa noudatettava lausuntomenettely, erityisesti tämän asetuksen mukaisen markkinavalvonnan ja lääketurvatoiminnan osalta.

Työjärjestys tulee voimaan, kun komissio ja lääkeviraston hallintoneuvosto ovat antaneet asiasta myönteisen lausunnon.

7. Lääkeviraston sihteeristö antaa komitealle teknistä, tieteellistä ja hallinnollista tukea ja varmistaa komitean antamien lausuntojen johdonmukaisuuden ja laadun sekä asianmukaisen koordinoinnin tämän komitean ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 56 artiklassa tarkoitettujen lääkeviraston muiden komiteoiden ja koordinoitiryhmän välillä.

8. Komitean lausunnot saatetaan julkisesti saataville.

*140 artikla***Komitean jäsenet**

1. Kukin jäsenvaltio nimeää lääkeviraston hallintoneuvostoa kuultuaan komiteaan yhden jäsenen ja varajäsenen kolmen vuoden toimikaudeksi, joka voidaan uusida. Varajäsenet edustavat jäseniä ja äänestävät jäsenten puolesta näiden poissa ollessa ja heidät voidaan nimetä toimimaan esittelijöinä.

2. Komitean jäsenten ja varajäsenten nimeäminen pohjautuu heidän asiantuntemukseensa ja kokemukseensa eläinlääkkeiden tieteellisessä arvioinnissa, jotta varmistetaan mahdollisimman korkeatasoinen ammattipätevyys ja laaja-alainen asiantuntemus kyseisellä alalla.

3. Jäsenvaltio voi siirtää tehtävänsä komiteassa toiselle jäsenvaltiolle. Jäsenvaltio ei saa edustaa useampaa kuin yhtä muuta jäsenvaltiota.

4. Komitea voi nimetä enintään viisi lisäjäsentä, jotka valitaan erityisen tieteellisen pätevyyden perusteella. Lisäjäsenten toimikausi on kolme vuotta, ja se voidaan uusida; lisäjäsenedellä ei ole varajäseniä.

5. Jos lisäjäseniä nimetään, komitea ilmoittaa, mitä erityistä täydentävää tieteellistä pätevyyttä lisäjäsenet tuovat mukanaan. Lisäjäsenet valitaan jäsenvaltioiden tai lääkeviraston nimeämien asiantuntijoiden keskuudesta.

6. Komitea voi nimetä yhden jäsenistään esittelijäksi suorittamaan 141 artiklassa tarkoitettuja komitean tehtäviä. Komitea voi myös nimetä toisen jäsenen esittelijän avustajaksi.

7. Kyseisten komitean jäsenten lisäksi komiteassa voi olla tiettyihin tieteen tai tekniikan aloihin erikoistuneita asiantuntijoita.

▼B

8. Komitean jäsenten ja eläinlääkkeiden arvioinnista vastaavien asiantuntijoiden tulee perustaa toimintansa toimivaltaisten viranomaisten käytössä oleviin tieteellisiin arviointeihin ja resursseihin. Kunkin toimivaltaisen viranomaisen on seurattava suoritettujen arviointien tieteellistä tasoa ja riippumattomuutta ja varmistettava ne sekä osallistuttava asianmukaisesti komitean tehtäviin ja tuettava nimettyjen komitean jäsenten ja asiantuntijoiden toimintaa. Tätä tarkoitusta varten jäsenvaltioiden on annettava nimeämilleen jäsenille ja asiantuntijoille riittävät tieteelliset ja tekniset resurssit.

9. Jäsenvaltioiden on pidätyttävä antamasta komitean jäsenille ja asiantuntijoille ohjeita, jotka ovat ristiriidassa heille kuuluvien tehtävien kanssa taikka komitean tehtävien ja lääkeviraston vastualueiden kanssa.

*141 artikla***Komitean tehtävät**

1. Komitean tehtävänä on
 - a) suorittaa sille tämän asetuksen ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla annetut tehtävät;
 - b) laatia lääkeviraston tieteelliset lausunnot eläinlääkkeiden arviointia ja käyttöä koskevista kysymyksistä;
 - c) laatia lääkeviraston toimitusjohtajan tai komission pyynnöstä lausuntoja eläinlääkkeiden arviointiin ja käyttöön liittyvistä tieteellisistä kysymyksistä;
 - d) laatia lääkeviraston lausuntoja keskitetyn menettelyn mukaisesti jätettyjen hakemusten hyväksyttävyydestä ja keskitetyn menettelyn mukaisesti myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden myyntiluvan myöntämisestä, myyntiluvan ehtojen muuttamisesta, myyntiluvan keskeyttämisestä tai peruuttamisesta;
 - e) ottaa asianmukaisesti huomioon jäsenvaltioiden esittämät tieteellisiä lausuntoja koskevat pyynnöt;
 - f) antaa neuvontaa tärkeissä, yleisissä tieteellisissä kysymyksissä;
 - g) antaa tieteellinen lausunto Maailman eläintautijärjestön kanssa tehtävän yhteistyön puitteissa sellaisten eläinlääkkeiden arvioimiseksi, jotka on tarkoitus saattaa yksinomaan unionin ulkopuolisille markkinoille;
 - h) antaa lausuntoja kotieläintaloudessa käytettyjen eläinlääkkeiden ja biosidivalmisteiden jäämien enimmäismääristä, jotka voidaan hyväksyä eläinperäisissä elintarvikkeissa asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti;
 - i) tarjota tieteellistä neuvontaa mikrobilääkkeiden ja loislääkkeiden käytöstä eläimillä unionissa ilmenevän resistenssin pitämiseksi mahdollisimman vähäisenä ja ajantasaistaa neuvot tarvittaessa;
 - j) antaa jäsenvaltioille puolueettomia tieteellisiä lausuntoja komitean käsiteltäväksi annetuista kysymyksistä.
2. Komitean jäsenten on huolehdittava siitä, että lääkeviraston tehtävät ja toimivaltaisten viranomaisten suorittama työ on asianmukaisesti sovitettu yhteen.
3. Valmistellessaan lausuntoaan komitean on pyrittävä kaikin tavoin tieteelliseen yksimielisyyteen. Jos yksimielisyyteen ei päästä, lausunnossa tulee olla sekä enemmistön kanta että eriävät mielipiteet, molemmat perusteluineen.

▼B

4. Jos johonkin komitean lausunnoista pyydetään uudelleentarkastelua, kun tästä mahdollisuudesta on säädetty unionin lainsäädännössä, komitea nimeää esittelijän ja tarvittaessa avustavan esittelijän, jotka ovat eri henkilöt kuin lausunnon esittelijä ja avustava esittelijä. Uudelleentarkastelumenettely voi koskea ainoastaan hakijan alun perin nimeämiä kohtia lausunnossa, ja se voi perustua ainoastaan tieteelliseen tietoon, joka oli saatavilla, kun komitea antoi lausunnon. Hakija voi pyytää, että komitea kuulee tieteellistä neuvoa-antavaa ryhmää uudelleentarkastelun yhteydessä.

*142 artikla***Eläinlääkkeiden keskinäistä tunnustamismenettelyä ja hajautettua menettelyä käsittelevä koordinoitiryhmä**

1. Perustetaan eläinlääkkeiden keskinäistä tunnustamismenettelyä ja hajautettua menettelyä käsittelevä koordinoitiryhmä, jäljempänä 'koordinoitiryhmä'.

2. Lääkevirasto vastaa koordinoitiryhmän sihteeristöstä, joka avustaa koordinoitiryhmän menettelyjen toiminnassa ja varmistaa asianmukaiset suhteet tämän ryhmän, lääkeviraston ja toimivaltaisten viranomaisten välillä.

3. Koordinoitiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan, kun komissio on antanut siitä myönteisen lausunnon. Työjärjestys julkistetaan.

4. Lääkeviraston toimitusjohtajalla tai hänen edustajallaan ja komission edustajilla on oikeus osallistua kaikkiin koordinoitiryhmän kokouksiin.

5. Koordinoitiryhmän on tehtävä tiivistä yhteistyötä toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston kanssa.

*143 artikla***Koordinoitiryhmän jäsenet**

1. Koordinoitiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja, joka nimetään kolmen vuoden toimikaudeksi, joka voidaan uusia. Jäsenvaltiot voivat nimetä varajäsenen. Koordinoitiryhmän jäsenillä voi olla mukanaan asiantuntijoita.

2. Koordinoitiryhmän jäsenten ja heidän asiantuntijoidensa tulee tehtäviensä suorittamiseksi perustaa toimintansa toimivaltaisten viranomaisten käytössä oleviin tieteellisiin ja sääntelyyn liittyviin resursseihin, asiaankuuluviin tieteellisiin arviointeihin ja komitean suosituksiin. Kunkin toimivaltaisen viranomaisen on seurattava edustajansa tekemien arviointien laatua ja tuettava hänen toimintaansa.

3. Koordinoitiryhmän jäsenten on pyrittävä kaikkiin tavoin yksimielisyyteen käsiteltävissä asioissa.

▼B*144 artikla***Koordinointiryhmän tehtävät**

Koordinointiryhmän tehtävänä on

- a) käsitellä keskinäistä tunnustamismenettelyä ja hajautettua menettelyä koskevia kysymyksiä;
- b) käsitellä neuvoja, joita komitean lääketurvatyöryhmä on antanut jäsenvaltioissa myyntiluvan saaneisiin eläinlääkkeisiin liittyvistä lääketurvatoiminnan riskinhallintatoimenpiteistä, ja antaa tarvittaessa suosituksia jäsenvaltioille ja myyntiluvan haltijoille;
- c) käsitellä jäsenvaltioiden myöntämien myyntilupien ehtojen muutoksia koskevia kysymyksiä;
- d) antaa suosituksia jäsenvaltioille siitä, onko tietty eläinlääke tai eläinlääkeryhmä katsottava tämän asetuksen soveltamisalaan kuuluvaksi eläinlääkkeeksi;
- e) koordinoita 81 artiklan 4 kohdassa tarkoitetun signaalien hallinnointiprosessin tulosten arvioinnista vastaavan johtavan viranomaisen valintaa;
- f) laatia ja julkaista vuotuinen luettelo viite-eläinlääkkeistä, joiden valmisteyhteenvedot yhdenmukaistetaan, 70 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

*XI LUKU***YLEISET SÄÄNNÖKSET JA MENETTELYSÄÄNNÖKSET***145 artikla***Pysyvä eläinlääkekomitea**

1. Komissiota avustaa pysyvä eläinlääkekomitea, jäljempänä 'pysyvä komitea'. Pysyvä komitea on asetuksessa (EU) N:o 182/2011 tarkoitettu komitea.
2. Kun viitataan tähän kohtaan, sovelletaan asetuksen (EU) N:o 182/2011 5 artiklaa.

*146 artikla***Liitteen II muuttaminen**

1. Siirretään komissiolle valta antaa 147 artiklan 2 kohdan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitettä II eläinlääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskeville teknisille asiakirjoille asetettujen vaatimusten mukauttamiseksi tekniikan ja tieteen kehitykseen.
2. Komissio antaa 147 artiklan 3 kohdan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitettä II riittävän yksityiskohtaisuuden saavuttamiseksi, jotta voidaan varmistaa oikeusvarmuus ja yhdenmukaisuus

▼B

sekä tarvittava ajantasaistaminen ja samalla välttää liitteen II soveltamisen tarpeeton keskeytyminen, myös uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevien erityisvaatimusten käyttöönoton osalta. Näitä delegoituja säädöksiä hyväksyessään komissio ottaa asianmukaisesti huomioon eläinten terveyteen, kansanterveyteen ja ympäristöön liittyvät näkökohdat.

147 artikla

Siirretyn säädösvallan käyttäminen

1. Komissiolle siirrettyä valtaa antaa delegoituja säädöksiä koskevat tässä artiklassa säädetty edellytykset.

2. Siirretään komissiolle 27 päivästä tammikuuta 2019 viiden vuoden ajaksi 37 artiklan 4 kohdassa, 57 artiklan 3 kohdassa, 106 artiklan 6 kohdassa, 109 artiklan 1 kohdassa, 115 artiklan 3 kohdassa, 118 artiklan 2 kohdassa, 136 artiklan 7 kohdassa ja 146 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä. Komissio laatii siirrettyä säädösvaltaa koskevan kertomuksen viimeistään yhdeksän kuukautta ennen tämän viiden vuoden kauden päättymistä. Säädösvallan siirtoa jatketaan ilman eri toimenpiteitä samanpituisiksi kausiksi, jollei Euroopan parlamentti tai neuvosto vastusta tällaista jatkamista viimeistään kolme kuukautta ennen kunkin kauden päättymistä.

3. Siirretään komissiolle 27 päivästä tammikuuta 2019 28 päivään tammikuuta 2022 146 artiklan 2 kohdassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä.

4. Euroopan parlamentti tai neuvosto voi milloin tahansa peruuttaa 37 artiklan 4 kohdassa, 57 artiklan 3 kohdassa, 106 artiklan 6 kohdassa, 109 artiklan 1 kohdassa, 115 artiklan 3 kohdassa, 118 artiklan 2 kohdassa, 136 artiklan 7 kohdassa ja 146 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettua säädösvallan siirtoa. Peruuttamispäätöksellä lopetetaan tuossa päätöksessä mainittu säädösvallan siirto. Peruuttaminen tulee voimaan sitä päivää seuraavana päivänä, jona sitä koskeva päätös julkaistaan *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, tai jonakin myöhempänä, kyseisessä päätöksessä mainittuna päivänä. Peruuttamispäätös ei vaikuta jo voimassa olevien delegoitujen säädösten pätevytyteen.

5. Ennen kuin komissio hyväksyy delegoidun säädöksen, se kuulee kunkin jäsenvaltion nimeämiä asiantuntijoita paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa vahvistettujen periaatteiden mukaisesti.

6. Heti kun komissio on antanut delegoidun säädöksen, komissio antaa sen tiedoksi yhtäaikaisesti Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

7. Edellä olevien 37 artiklan 4 kohdan, 57 artiklan 3 kohdan, 106 artiklan 6 kohdassa, 109 artiklan 1 kohdan, 115 artiklan 3 kohdan, 118 artiklan 2 kohdan, 136 artiklan 7 kohdan ja 146 artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla annettu delegoitu säädös tulee voimaan ainoastaan, jos Euroopan parlamentti tai neuvosto ei ole kahden kuukauden kuluessa siitä, kun asianomainen säädös on annettu tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle, ilmaissut vastustavansa sitä tai jos sekä Euroopan parlamentti että neuvosto ovat ennen mainitun määräajan päättymistä ilmoittaneet komissiolle, että ne eivät vastusta säädöstä. Euroopan parlamentin tai neuvoston aloitteesta tätä määräaikaa jatketaan kahdella kuukaudella.



148 artikla

Tietosuoja

1. Jäsenvaltioiden on sovellettava jäsenvaltioissa tämän asetuksen nojalla suoritettavaan henkilötietojen käsittelyyn Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EU) 2016/679 ⁽¹⁰⁾.
2. Komission ja lääkeviraston tämän asetuksen nojalla suorittamaan henkilötietojen käsittelyyn sovelletaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EU) 2018/1725 ⁽¹¹⁾.

XII LUKU

SIIRTYMÄSÄÄNNÖKSET JA LOPPUSÄÄNNÖKSET

149 artikla

Kumoaminen

Kumotaan direktiivi 2001/82/EY.

Viittauksia kumottuun direktiiviin pidetään viittauksina tähän asetukseen liitteessä IV olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

150 artikla

Suhde muihin unionin säädöksiin

1. Tämän asetuksen säännösten ei pidä tulkita vaikuttavan direktiivin 96/22/EY säännöksiin.
2. Komission asetusta (EY) N:o 1234/2008 ⁽¹²⁾ ei sovelleta tämän asetuksen soveltamisalaan kuuluviin eläinlääkkeisiin.
3. Komission asetusta (EY) N:o 658/2007 ⁽¹³⁾ ei sovelleta tämän asetuksen soveltamisalaan kuuluviin eläinlääkkeisiin.

⁽¹⁰⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EU) 2016/679, annettu 27 päivänä huhtikuuta 2016, luonnollisten henkilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä sekä näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta ja direktiivin 95/46/EY kumoamisesta (yleinen tietosuoja-asetus) (EUVL L 119, 4.5.2016, s. 1).

⁽¹¹⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EU) 2018/1725, annettu 23 päivänä lokakuuta 2018, luonnollisten henkilöiden suojelusta unionin toimielinten, elinten ja laitosten suorittamassa henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta sekä asetuksen (EY) N:o 45/2001 ja päätöksen N:o 1247/2002/EY kumoamisesta (EUVL L 295, 21.11.2018, 2. 39).

⁽¹²⁾ Komission asetusta (EY) N:o 1234/2008, annettu 24 päivänä marraskuuta 2008, ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta (EUVL L 334, 12.12.2008, s. 7).

⁽¹³⁾ Komission asetusta (EY) N:o 658/2007, annettu 14 päivänä kesäkuuta 2007, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla annettuihin myyntilupiin liittyvien tiettyjen veloitteiden rikkomisesta johtuvista taloudellisista seuraamuksista (EUVL L 155, 15.6.2007, s. 10).

▼B*151 artikla***Aiemmat hakemukset**

1. Asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ennen 28 päivää tammikuuta 2022 jätettyjä eläinlääkkeiden myyntilupahakemuksia tai myyntilupien ehtojen muutoksia, jotka on validoitu, koskevia menettelyjä on täydennettävä asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti.
2. Ennen 28 päivää tammikuuta 2022 direktiivin 2001/82/EY mukaisesti validoituja eläinlääkkeiden myyntilupahakemuksia koskevia menettelyjä on täydennettävä kyseisen direktiivin mukaisesti.
3. Direktiivin 2001/82/EY 33, 34, 35, 39, 40 ja 78 artiklan nojalla ennen 28 päivää tammikuuta 2022 käynnistetyt menettelyt on saatettava päätökseen kyseisen direktiivin mukaisesti.

*152 artikla***Nykyiset eläinlääkkeet ja voimassa olevat myyntiluvat ja rekisteröinnit**

1. Eläinlääkkeiden myyntiluvat ja homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröinnit, jotka on myönnetty ennen 28 päivää tammikuuta 2022 direktiivin 2001/82/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, on katsottava myönnettyiksi tämän asetuksen mukaisesti, ja näin ollen niihin sovelletaan tämän asetuksen asiaankuuluvia säännöksiä.

Tämän kohdan ensimmäistä alakohtaa ei sovelleta mikrobilääkettä sisältäviin eläinlääkkeisiin, jotka on varattu ihmisten hoitoon 37 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen täytäntöönpanosäädösten mukaisesti.

2. Direktiivin 2001/82/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti markkinoille saatettuja eläinlääkkeitä voidaan edelleen asettaa saataville 29 päivään tammikuuta 2027, vaikka ne eivät olisi tämän asetuksen mukaisia.
3. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, 39 artiklassa säädettyjä varoajoja ei sovelleta viite-eläinlääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa ennen 28 päivää tammikuuta 2022, vaan tämän osalta sovelletaan edelleen kumottujen säädösten vastaavia säännöksiä.

*153 artikla***Delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä koskevat siirtymäsäännökset**

1. Edellä 118 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen delegoitujen säädösten ja 37 artiklan 5 kohdassa, 57 artiklan 4 kohdassa, 77 artiklan 6 kohdassa, 95 artiklan 8 kohdassa, 99 artiklan 6 kohdassa ja 104 artiklan 7 kohdassa tarkoitettujen täytäntöönpanosäädösten annetaan ennen 28 päivää tammikuuta 2022. Näitä delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

▼B

2. Komissio antaa 37 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen delegoidun säädösten viimeistään 27 päivänä syyskuuta 2021, sanotun vaikuttamatta mainittuun soveltamispäivään. Näitä delegoituja säädöksiä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

3. Komissio antaa 57 artiklan 3 kohdassa ja 146 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen delegoidun säädösten ja 55 artiklan 3 kohdassa ja 60 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen täytäntöönpanosäädösten viimeistään 27 päivänä tammikuuta 2021, sanotun vaikuttamatta tämän asetuksen soveltamispäivään. Näitä delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

4. Komissio hyväksyy 109 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen delegoidun säädösten ja 17 artiklan 2 ja 3 kohdassa, 93 artiklan 2 kohdassa, 109 artiklan 2 kohdassa ja 115 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen täytäntöönpanosäädösten viimeistään 29 päivänä tammikuuta 2025, sanotun vaikuttamatta tämän asetuksen soveltamispäivään. Näitä delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä sovelletaan aikaisintaan 28 päivänä tammikuuta 2022.

5. Siirretään komissiolle valta antaa tässä asetuksessa säädettyjä delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä 27 päivästä tammikuuta 2019, sanotun vaikuttamatta tämän asetuksen soveltamispäivään. Näitä delegoituja säädöksiä ja täytäntöönpanosäädöksiä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022, jollei tässä asetuksessa toisin säädetä.

Komissio varmistaa tässä asetuksessa tarkoitettujen delegoitujen säädösten ja täytäntöönpanosäädösten hyväksyessään, että niiden hyväksymisen ja niiden soveltamisen aloittamisen väliin jää riittävästi aikaa.

*154 artikla***Lääketurvatietskannan ja valmistusta ja tukkukauppaa koskevan tietokannan perustaminen**

Lääkevirasto varmistaa yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa lääketurvatietskannan perustamisen 74 artiklan mukaisesti ja valmistusta ja tukkukauppaa koskevan tietokannan perustamisen 91 artiklan mukaisesti viimeistään 28 päivänä tammikuuta 2022, sanotun vaikuttamatta tämän asetuksen soveltamispäivään.

*155 artikla***Toimivaltaisten viranomaisten perustettavaa valmistetietokantaa varten toimittamat tiedot**

Toimivaltaisten viranomaisten on viimeistään 28 päivänä tammikuuta 2022 toimitettava lääkevirastolle sähköisesti tiedot kaikista eläinlääkkeistä, jotka ovat tietojen toimittamishetkellä jo saaneet myyntiluvan toimivaltaisen viranomaisen jäsenvaltiossa, käyttäen 55 artiklan 3 kohdan a alakohdassa tarkoitettua esitysmuotoa.

*156 artikla***Ympäristöriskien arviointia koskevien sääntöjen tarkastelu**

Komissio esittää viimeistään 28 päivänä tammikuuta 2022 Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen toteutettavuustutkimuksesta, joka koskee vaikuttaviin aineisiin perustuvaa arviointijärjestelmää (monografiat) ja muita mahdollisia vaihtoehtoja eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointia varten, ja liittää siihen tarvittaessa lainsäädäntöehdotuksen.



157 artikla

Komission kertomus eläinten hoitamiseen käytettävistä perinteisistä kasviperäisistä valmisteista

Komissio antaa viimeistään 29 päivänä tammikuuta 2027 Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen unionissa eläinten hoitamiseen käytettävistä perinteisistä kasviperäisistä valmisteista. Komissio antaa tarvittaessa lainsäädäntöehdotuksen yksinkertaistetun järjestelmän käyttöönottamiseksi eläinten hoitamiseen käytettävien perinteisten kasviperäisten valmisteiden rekisteröimistä varten.

Jäsenvaltioiden on annettava komissiolle tietoa tällaisten perinteisten kasviperäisten valmisteiden käytöstä alueellaan.

158 artikla

Hevoseläimiä koskevien toimenpiteiden tarkastelu

Komissio esittää viimeistään 29 päivänä tammikuuta 2025 Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen tilanearviostaan, joka koskee hevoseläinten hoitamista eläinlääkkeillä ja niiden sulkemista pois elintarvikeketjusta, myös kolmansista maista tuotavien hevoseläinten osalta, ja toteuttaa lisäksi tarvittavia asianmukaisia toimia ottaen huomioon erityisesti kansanterveyden, eläinten hyvinvoinnin, petosriskin ja kolmansien maiden kanssa tasapuoliset toimintaedellytykset.

159 artikla

Tiettyihin hyvää tuotantotapaa koskeviin todistuksiin sovellettavat siirtymäsäännökset

Velvollisuuksia, jotka koskevat sellaisista inaktivoituista immunologisista eläinlääkkeistä annettuja hyvää tuotantotapaa koskevia todistuksia, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu, aletaan soveltaa vasta niiden 93 artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen täytäntöönpanosäädösten soveltamispäivästä, joissa vahvistetaan kyseisten eläinlääkkeiden hyvää tuotantotapaa koskevat erityistoimenpiteet, sanotun vaikuttamatta tämän asetuksen soveltamispäivään.

160 artikla

Voimaantulo ja soveltaminen

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

Sitä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaiseen kaikissa jäsenvaltioissa.

*LIITE I***8 ARTIKLAN 1 KOHDAN A ALAKOHDASSA TARKOITETUT TIEDOT**

1. Myyntilupahakemuksen oikeusperusta
2. Hakija
 - 2.1 Hakijan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka
 - 2.2 Lopputuotteen valmistajan (valmistajien) tai tuojan (tuojien) nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka sekä vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite tai rekisteröity toimipaikka
 - 2.3 Valmistuksen, tuonnin, valvonnan ja erien vapauttamisen eri vaiheissa käytettävien valmistuspaikkojen nimet ja osoitteet
3. Eläinlääkkeen tunnistustiedot
 - 3.1 Eläinlääkkeen nimi ja anatomis-terapeuttis-kemiallinen koodi (ATCvet-koodi)
 - 3.2 Vaikuttava aine (vaikuttavat aineet) ja, jos sellaisia on, liuotin (liuottimet)
 - 3.3 Vahvuus tai, jos kyseessä on immunologinen eläinlääke, biologinen aktiivisuus, voimakkuus tai titteri
 - 3.4 Lääkemuoto
 - 3.5 Antoreitti
 - 3.6 Kohde-eläinlaji
4. Valmistusta ja lääketurvatoimintaa koskevat tiedot
 - 4.1 Todiste valmistusluvasta tai todistus hyvästä valmistustavasta
 - 4.2 Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston viitenumero
5. Eläinlääkkeen tiedot
 - 5.1 Ehdotettu valmisteyhteenvedo, joka on laadittu 35 artiklan mukaisesti
 - 5.2 Eläinlääkkeen myyntipakkauksen kuvaus, pakkaus ja pakkausmerkinnät mukaan luettuina
 - 5.3 Sisä- ja ulkopakkauksessa ja pakkausselosteessa annettavien tietojen ehdotettu teksti 10–16 artiklan mukaisesti
6. Muut tiedot
 - 6.1 Luettelo maista, joissa eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa tai joissa eläinlääkkeen myyntilupa on peruutettu
 - 6.2 Jäljennökset kaikista jäsenvaltioiden myöntämien myyntilupien ehtoihin sisältyvistä valmisteyhteenvedoista
 - 6.3 Luettelo maista, joissa hakemus on jätetty tai evätty
 - 6.4 Luettelo jäsenvaltioista, joissa eläinlääke on tarkoitus saattaa markkinoille
 - 6.5 Eläinlääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat kriittiset asiantuntijalausunnot

▼ **M1***LIITE II***8 ARTIKLAN 1 KOHDAN B ALAKOHDASSA TARKOITETUT VAATIMUKSET****Sisällysluettelo****I JAKSO YLEISET PERIAATTEET JA VAATIMUKSET****I.1. Yleiset periaatteet****I.2. Asiakirja-aineiston koostumusta koskevat vaatimukset****I.2.1. 1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta****I.2.2. 2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)****I.2.3. 3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)****I.2.4. 4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)****I.2.5. Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset****II JAKSO MUITA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET****II.1. 1 OSA: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta****II.2. 2 OSA: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)****II.2A. Valmisteen kuvaus****II.2A1. Laadullinen ja määrällinen koostumus****II.2A2. Lääkekehitys****II.2B. Valmistusmenetelmän kuvaus****II.2C. Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus****II.2C1. Vaikuttavat aineet****II.2C1.1. Farmakopeissa mainitut vaikuttavat aineet****II.2C1.2. Vaikuttavat aineet, joita ei mainita farmakopeassa****II. 2C1.3. Biologiseen hyötyosuuteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet****II.2C2. Apuaineet****II.2C3. Pakkaus (säilytysastiat ja sulkemismekanismit)****II. 2C3.1. Vaikuttava aine****II. 2C3.2. Lopputuote****II.2C4. Biologista alkuperää olevat aineet****II.2D. Erotetuille välituotteille valmistusprosessin aikana tehtävät valvontatestit****II.2E. Lopputuotteen valvontatestit****II.2E1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet****II. 2E2. Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen****II. 2E3. Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määrittäminen****II. 2E4. Mikrobiologiset tarkastukset****II. 2E5. Erien keskinäinen yhdenmukaisuus****II. 2E6. Muut tarkastukset**

▼ M1

- II.2F. Säilyvyyskoe
- II.2F1. Vaikuttavat aineet
- II.2F2. Lopputuote
- II.2G. Muut tiedot
- II.3. 3 OSA: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)
- II.3A. Turvallisuustutkimukset
- II.3A1. Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot
- II.3A2. Farmakologia
- II.3A2.1. Farmakodynamiikka
- II.3A2.2. Farmakokinetiikka
- II.3A3. Toksikologia
- II.3A4. Muut vaatimukset
- II.3A.4.1. Erityistutkimukset
- II.3A.4.2. Havainnot ihmisissä
- II.3A.4.3. Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä
- II.3A5. Käyttäjäturvallisuus
- II.3A6. Ympäristöriskien arviointi
- II.3B. Jäämätutkimukset
- II.3B1. Tuotteen tunnistustiedot
- II.3B2. Jäämien poistuminen (metaboloituminen ja jäämäkinetiikka)
- II.3B3. Jäämiä koskeva analyysimenetelmä
- II.4. 4 OSA: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)
- II.4A. Prekliiniset tutkimukset
- II.4A1. Farmakologia
- II.4A.1.1. Farmakodynamiikka
- II.4A.1.2. Farmakokinetiikka
- II.4A2. Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä
- II.4A3. Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen
- II.4A4. Kohde-eläinlajien sietokyky
- II.4B. Kliiniset lääketutkimukset
- II.4B1. Yleiset periaatteet
- II.4B2. Dokumentointi
- II.4AB2.1. Prekliinisten tutkimusten tulokset
- II.4AB2.2. Kliinisten lääketutkimusten tulokset

▼ M1

III JAKSO BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

IIIa JAKSO MUITA BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

IIIa.1. **1 OSA: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta**

IIIa.2. **2 OSA: Laatuun koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)**

IIIa.2A. **Valmisteen kuvaus**

IIIa.2A1. **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

IIIa.2A2. **Lääkekehitys**

IIIa.2A3. **Karakterisointi**

IIIa.2A3.1. **Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen**

IIIa.2A3.2. **Epäpuhtaudet**

IIIa.2B. **Valmistusmenetelmän kuvaus**

IIIa.2C. **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus**

IIIa.2C1. **Farmakopeissa mainitut lähtöaineet**

IIIa.2C2. **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa**

IIIa.2C2.1. **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

IIIa.2C2.2. **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

IIIa.2D. **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit**

IIIa.2E. **Lopputuotteen valvontatestit**

IIIa.2E1. **Lopputuotteen laatuvaatimukset**

IIIa.2E2. **Myyntiin vapauttamistestien menetelmäkuvaukset ja validointi**

IIIa.2E3. **Referenssistandardit tai -materiaalit**

IIIa.2F. **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**

IIIa.2F1. **Vaikuttava aine**

IIIa.2F2. **Lopputuote**

IIIa.2G. **Säilyvyyskokeet**

IIIa.2H. **Muut tiedot**

IIIa.3. **3 OSA: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**

IIIa.3A. **Turvallisuustutkimukset**

IIIa.3A1. **Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot**

IIIa.3A2. **Farmakologia**

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamiikka**

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetiikka**

IIIa.3A3. **Toksikologia**

IIIa.3A3.1. **Kerta-annoksen toksisuus**

IIIa.3A3.2. **Toistetun annoksen toksisuus**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. Kohde-eläinlajien sietokyky
- IIIa.3A3.4. Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
- IIIa.3A3.5. Genotoksisuus
- IIIa.3A3.6. Karsinogeenisuus
- IIIa.3A3.7. Poikkeukset
- IIIa.3A4. Muut vaatimukset
 - IIIa.3A4.1. Erityistutkimukset
 - IIIa.3A4.2. Havainnot ihmisissä
 - IIIa.3A4.3. Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä
- IIIa.3A5. Käyttäjäturvallisuus
- IIIa.3A6. Ympäristöriskien arviointi
 - IIIa.3A6.1. Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä muuntogeenisiä organismeja tai koostu niistä
 - IIIa.3A6.2. Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi
- IIIa.3B. Jäämätutkimukset
 - IIIa.3B1. Tuotteen tunnistustiedot
 - IIIa.3B2. Jäämien poistuminen
 - IIIa.3B3. Jäämiä koskeva analyysimenetelmä
- IIIa.4. 4 OSA: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)
 - IIIa.4A. Prekliiniset tutkimukset
 - IIIa.4A1. Farmakologia
 - IIIa.4A1.1. Farmakodynamiikka
 - IIIa.4A1.2. Farmakokinetiikka
 - IIIa.4A2. Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä
 - IIIa.4A3. Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen
 - IIIa.4A4. Kohde-eläinlajien sietokyky
 - IIIa.4B. Kliiniset lääketutkimukset
 - IIIa.4B1. Yleiset periaatteet
 - IIIa.4B2. Dokumentointi
 - IIIa.4B2.1. Prekliinisten tutkimusten tulokset
 - IIIa.4B2.2. Kliinisten lääketutkimusten tulokset

▼ **M1****IIIb JAKSO IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET**

- IIIb.1. 1 OSA: **Tiivistelmä asiakirja-aineistosta**
- IIIb.2. 2 OSA: **Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset ja mikrobiologiset tiedot)**
 - IIIb.2.A. **Valmisteen kuvaus**
 - IIIb.2A1. **Laadullinen ja määrällinen koostumus**
 - IIIb.2A2. **Lääkekehitys**
 - IIIb.2B. **Valmistusmenetelmän kuvaus**
 - IIIb.2C. **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus**
 - IIIb.2C1. **Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet**
 - IIIb.2C2. **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa**
 - IIIb.2C2.1. **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**
 - IIIb.2C2.2. **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet**
 - IIIb.2D. **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit**
 - IIIb.2E. **Lopputuotteen valvontatestit**
 - IIIb.2F. **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**
 - IIIb.2G. **Säilyvyyskokeet**
 - IIIb.2H. **Muut tiedot**
- IIIb.3. 3 OSA: **Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**
 - IIIb.3A. **Yleiset vaatimukset**
 - IIIb.3B. **Prekliiniset tutkimukset**
 - IIIb.3C. **Kliiniset lääketutkimukset**
 - IIIb.3D. **Ympäristöriskien arviointi**
 - IIIb.3E. **Muuntogeenisiä organismeja sisältävistä tai niistä koostuvista eläinlääkkeistä edellytetty arviointi**
 - IIIb.3F. **Prekliinisiin tutkimuksiin sisällytettävät jäämätutkimukset**
- IIIb.4. 4 OSA: **Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)**
 - IIIb.4A. **Yleiset vaatimukset**
 - IIIb.4B. **Prekliiniset tutkimukset**
 - IIIb.4C. **Kliiniset lääketutkimukset**

IV JAKSO TIETYN TYYPPISIÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

- IV.1. **Rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevat hakemukset**
- IV.2. **Hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset**
- IV.3. **Yhdistelmäeläinlääkkeitä koskevat hakemukset**
- IV.4. **Tietoiseen suostumukseen perustuvat hakemukset**
- IV.5. **Kirjallisuustietoihin perustuvat hakemukset**
- IV.6. **Suppeita markkinoita koskevat hakemukset**
- IV.7. **Poikkeuksellisissa olosuhteissa tehtävät hakemukset**

▼ M1**V JAKSO TIETYN TYYPPISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTIL-
UPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET**

- V.1. Uusiin hoitomuotoihin liittyvät eläinlääkkeet**
 - V.1.1. Yleiset vaatimukset**
 - V.1.2. Laatuvaatimukset**
 - V.1.3. Turvallisuusvaatimukset**
 - V.1.4. Tehoa koskevat vaatimukset**
 - V.1.5. Tietyntyypisiä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset**
 - V.1.5.1. Periaatteet**
 - V.1.5.2. Geeniterapiassa käytettävät eläinlääkkeet**
 - V.1.5.3. Regeneratiivisessa hoidossa, kudosuokkauksessa ja soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet**
 - V.1.5.4. Erityisesti faagiterapiaan tarkoitetut eläinlääkkeet**
 - V.1.5.5. Nanoteknologiaan perustuvat eläinlääkkeet**
 - V.1.5.6. RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitetut valmisteet**
- V.2. Rokoteantigeenin kantatiedosto**
- V.3. Useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto**
- V.4. Rokotealustateknologia**
- V.5. Myyntiluvan saaneet homeopaattiset eläinlääkkeet**

▼ M1

I JAKSO

YLEISET PERIAATTEET JA VAATIMUKSET

I.1 Yleiset periaatteet

- I.1.1 Myyntilupahakemukseen liitetyt 8 artiklan ja 18–25 artiklan mukaiset asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, ja niissä on otettava huomioon komission julkaisemat ohjeasiakirjat ja lääkeviraston julkaisemat sähköistä muotoa koskevat vaatimukset.
- I.1.2 Kootessaan asiakirja-aineistoa myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös uusin eläinlääkinnällinen tietämys ja lääkeviraston julkaisemat eläinlääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat tieteelliset ohjeet.
- I.1.3 Eläinlääkkeiden osalta sovelletaan Euroopan farmakopean kaikkia asiaan kuuluvia monografioita, myös yleismonografioita ja yleisiä lukuja, asiakirja-aineiston asianomaisiin osiin.
- I.1.4 Vaikuttavien aineiden ja lopputuotteen valmistusprosessien on oltava hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaiset.
- I.1.5 Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen eläinlääkkeen arvioinnissa, niin myönteiset kuin kielteisetkin, on liitettävä hakemukseen. Varsinkin keskeneräisistä tai keskeytyneistä eläinlääkettä koskevista tutkimuksista tai kokeista on annettava kaikki merkitykselliset tiedot.

▼ M2

- I.1.6 Farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jäämätutkimukset ja prekliiniset turvallisuustutkimukset on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/10/EY⁽¹⁾ ja 2004/9/EY⁽²⁾ vahvistettujen hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) koskevien säännösten mukaisesti.

▼ M1

- I.1.7 Kaikki eläinkokeet on suoritettava direktiivissä 2010/63/EU vahvistetut periaatteet huomioon ottaen riippumatta siitä, missä kokeet suoritetaan.
- I.1.8 Asiakirja-aineiston on sisällettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden myyntiin vapauttamiseen liittyvien ympäristöriskien arviointi erillisenä asiakirjana. Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti ottaen huomioon komission julkaisemat ohjeet.
- I.1.9 Hakijan on vahvistettava myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston 1 osassa, että teknisten asiakirjojen suoja ei koske mitään toimitettuja eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tietoja, julkisesti saatavilla olevat tiedot mukaan luettuina.

⁽¹⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/10/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/9/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 28).

▼ **M1****I.2 Asiakirja-aineiston koostumusta koskevat vaatimukset**

Eläinlääkkeen myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston on sisällettävä seuraavat osat:

I.2.1. 1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta

1 osan on sisällettävä liitteessä I esitetyt hallinnolliset tiedot seuraavasti:

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

1B osan 5.1 kohdan ja 35 artiklan 1 kohdan 1 alakohdan osalta hakemuksen, jossa ehdotetaan eläinlääkkeen luokittelua eläinlääkkeeksi, joka ”ei edellytä eläinlääkemääräystä”, on sisällettävä valmisteen ominaisuuksien kriittinen tarkastelu, jotta voidaan perustella tällaisen luokituksen soveltuvuus ottaen huomioon kohde-eläinten ja muiden kuin kohde-eläinten turvallisuus, kansanterveys sekä ympäristöturvallisuus 34 artiklan 3 kohdan a–g alakohdassa esitettyjen perusteiden mukaisesti.

Kaikki kriittiset asiantuntijalausunnot on laadittava hakemuksen jättämishetken tieteellisen tietämyksen mukaan. Niiden on sisällettävä arvio myyntilupahakemuksen muodostavista erilaisista kokeista ja tutkimuksista, ja niissä on käsiteltävä kaikkia eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin kannalta merkittäviä näkökohtia. Niissä on esitettävä yksityiskohtainen yhteenveto suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista sekä tarkat kirjallisuusviitteet. Kirjallisuusviitteistä on toimitettava jäljennökset.

Kriittisten asiantuntijalausuntojen on oltava laatijansa allekirjoittamia ja päiväämiä, ja niihin on liitettävä tiedot laatijan koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Lausunnon laatijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

Kriittisten asiantuntijalausuntojen ja lisäysten on sisällettävä selkeät ja tarkat ristiviittaukset teknisten asiakirjojen sisältämiin tietoihin.

Jos 2 osa esitetään yhteisen teknisen asiakirjan (CTD-asiakirjan) muodossa, on kriittisessä asiantuntijalausunnossa käytettävä yleistä laatutivistemää (QOS).

Kriittisen asiantuntijalausunnon on 3 ja 4 osan osalta sisällettävä myös taulukkomuotoinen yhteenveto kaikista toimitetuista teknisistä asiakirjoista ja asiaankuuluvista tiedoista.

I.2.2. 2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)

- 1) Farmaseuttista laatua koskevien (fysikaalis-kemiallisten, biologisten tai mikrobiologisten) tietojen on sisällettävä vaikuttavien aineiden ja valmiin eläinlääkkeen osalta tiedot valmistusprosessista, ominaisuuksista, laadunvalvonnan menettelyistä ja vaatimuksista sekä säilyvyydestä ja lisäksi kuvaus eläinlääkkeen koostumuksesta, lääkekehityksestä ja myyntipakkauksesta.

▼ M1

- 2) Kaikkia Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan, mukaan lukien yksittäiset monografiat, yleismonografiat ja yleiset luvut. Immunologisten eläinlääkkeiden osalta sovelletaan kaikkia Euroopan farmakopean monografioita, mukaan lukien yksittäiset monografiat, yleismonografiat ja yleiset luvut, jollei muu ole perusteltua. Jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, voidaan soveltaa jäsenvaltion farmakopean monografiaa. Jos ainetta ei ole esitetty Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, voidaan hyväksyä viittaus jonkin kolmannen maan farmakopeaan, jos sen soveltuvuus osoitetaan. Tällöin hakijan on toimitettava jäljennös kyseisestä monografiasta tarvittaessa käännöksineen. On esitettävä tiedot, jotka osoittavat, että monografialla pystytään riittävällä tavalla valvomaan aineen laatua.
- 3) Jos käytetään muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita, niiden käyttö on perusteltava esittämällä todisteet siitä, että aineet, jos ne testataan farmakopean mukaisesti, täyttävät kyseisen farmakopean monografian laatuvaatimukset.
- 4) Kaikissa analyyseihin ja laadunvalvontaan liittyvissä testausmenettelyissä on otettava huomioon vahvistetut ohjeet ja vaatimukset. Validointitulosten tulokset on toimitettava. Kaikki testausmenettelyt on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa valvontatesteissä ja jotta toimivaltainen viranomainen voi arvioida ne asianmukaisesti. Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on kuvattava riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan tarvittaessa liittää kaaviokuva. Laboratorioreagenssien kemiallisia kaavoja on tarvittaessa täydennettävä valmistusmenetelmällä. Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien testausmenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata täsmällisellä viittauksella kyseiseen farmakopeaan.
- 5) Euroopan farmakopean mukaista kemiallista ja biologista referenssimateriaalia on käytettävä, jos saatavilla. Jos käytetään muita viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.
- 6) Vaikuttavan aineen ja/tai lopputuotteen farmaseuttista laatua koskevat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset) tiedot voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon yhteisen teknisen asiakirjan (CTD-asiakirjan) muodossa.
- 7) Biologisten eläinlääkkeiden, immunologiset eläinlääkkeet mukaan lukien, asiakirja-aineistoon on sisällytettävä tiedot lopullisena tuotteena olevan valmisteen valmistamiseen tarvittavista liuottimista. Biologista eläinlääkettä on pidettävä yhtenä valmisteena, vaikka vaadittaisiin enemmän kuin yksi liuotin, jotta voidaan valmistaa lopullisen tuotteen eri muodot, jotka voivat olla tarkoitettu eri antoreittejä tai -tapoja varten. Biologisten eläinlääkkeiden kanssa toimitettavat liuottimet voidaan pakata samaan pakkaukseen vaikuttavan aineen ampullien kanssa tai erikseen.
- 8) Direktiivin 2010/63/EU ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

▼ M1**I.2.3. 3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**

- 1) Turvallisuustutkimuksia koskevan asiakirja-aineiston on sisällettävä
- a) yhteenveto tämän osan mukaisesti suoritetuista kokeista sekä yksityiskohtaiset julkaisuviihteet ja objektiivinen analyysi kaikista saaduista tuloksista. Jonkin mainitun koe- tai tutkimustyyppin poisjättäminen ja vaihtoehdoisen tutkimustyyppin mukaan ottaminen on ilmoitettava ja perusteltava;

▼ M2

- b) lausunto siitä, että prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä, ja tapauksen mukaan selvitys siitä, miten muu kuin hyvän laboratoriokäytännön mukainen tutkimus voi vaikuttaa yleiseen riskinarviointiin, sekä perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

▼ M1

- 2) Asiakirja-aineiston on sisällettävä
- a) hakemisto kaikista asiakirja-aineiston sisältämistä tutkimuksista ja kokeista;
- b) perustelut jonkin tutkimus- ja koetyypin poisjättämiselle;
- c) selitys vaihtoehdoisen tutkimus- tai koetyypin mukaan ottamiselle;
- d) selvitys siitä, mikä vaikutus muulla kuin hyvän laboratoriokäytännön mukaisella tutkimuksella tai kokeella voi olla yleiseen riskinarviointiin, ja perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

I.2.4. 4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)

- 1) Tehoa koskeviin asiakirjoihin on sisällyttävä kaikki eläinlääkkeiden kannalta niin myönteiset kuin kielteisetkin prekliinisiin tutkimuksiin ja kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvät asiakirjat, jotta valmisteen riski-hyötysuhde voidaan arvioida kokonaisvaltaisesti ja objektiivisesti.
- 2) Tehoa koskevan asiakirja-aineiston on sisällettävä
- a) yhteenveto tämän osan mukaisesti suoritetuista kokeista sekä yksityiskohtaiset julkaisuviihteet ja objektiivinen analyysi kaikista saaduista tuloksista. Jonkin mainitun koe- tai tutkimustyyppin poisjättäminen ja vaihtoehdoisen tutkimustyyppin mukaan ottaminen on ilmoitettava ja perusteltava;

▼ M2

- b) lausunto siitä, että prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä, ja tapauksen mukaan selvitys siitä, miten muu kuin hyvän laboratoriokäytännön mukainen tutkimus voi vaikuttaa yleiseen riskinarviointiin, sekä perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

▼ M1

- 3) Asiakirja-aineiston on sisällettävä
- a) hakemisto kaikista asiakirja-aineiston sisältämistä tutkimuksista;
- b) perustelut jonkin tutkimustyyppin poisjättämiselle;
- c) selitys vaihtoehdoisen tutkimustyyppin mukaan ottamiselle.

▼ M1

- 4) Tässä osassa kuvattujen kokeiden tarkoituksena on osoittaa eläinlääkkeen teho. Myyntilupahakemuksen sisältämien kokeiden tulosten on tuettava täydellisesti niitä lääkkeen ominaisuuksia, vaikutuksia ja käyttöä, jotka hakija on ilmoittanut.
- 5) Kaikki tehon osoittamista koskevat kokeet on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on tallennettava kirjallisesti ennen kokeen aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alasta, ja se on otettava kaikilta osin huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeen suorittamisen aikana.
- 6) Kliiniset lääketutkimukset (kenttäkokeet) on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti, jollei muu ole perusteltua.
- 7) Ennen kenttäkokeiden aloittamista niissä käytettävien eläinten omistajalta on saatava tietoinen suostumus, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti erityisesti kokeeseen osallistumisen mahdollisista seurauksista, jotka koskevat hoide-tun eläimen myöhempää lopettamista tai sen tuottamia elintarvikkeita.

1.2.5 Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset

- 1) Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai tietyn tyyppisiä myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset esitetään tämän liitteen seuraavissa jaksoissa:
 - a) II jakso sisältää vakiovaatimukset muita eläinlääkkeitä kuin biologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;
 - b) III jakso sisältää vakiovaatimukset biologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille:
 - i) IIIa jakso sisältää vakiovaatimukset muita biologisia eläinlääkkeitä kuin immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;
 - ii) IIIb jakso sisältää vakiovaatimukset immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;
 - c) IV jakso sisältää tietyn tyyppisiä myyntilupahakemusaineistoja koskevat asiakirja-aineistovaatimukset;
 - d) V jakso sisältää tietyn tyyppisiä eläinlääkkeitä koskevat asiakirja-aineistovaatimukset.

II JAKSO**MUITA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET**

Seuraavia yksityiskohtaisia vaatimuksia sovelletaan muihin eläinlääkkeisiin kuin biologisiin eläinlääkkeisiin, ellei IV jaksossa muuta todeta.

II.1. 1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta

Ks. I jakso.

II.2. 2 osa: Laatussa koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)

▼ **M1**II.2A **Valmisteen kuvaus**II.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

- 1) Lääkkeen kaikkien ainesosien laadullisella koostumuksella tarkoitetaan seuraavien nimitystä tai kuvausta:
 - a) vaikuttavat aineet;
 - b) apuaineet, apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, adjuvantit, stabilointiaineet, sakeuttamisaineet, emulgaattorit ja mauste- ja aromiaineet;
 - c) eläinlääkkeiden ulompien kuorien, kuten kapselien, gelatiinikapselien ja depotbolien, nieltäväksi tai muulla tavoin eläimille annettavaksi tarkoitetut muut ainesosat;
 - d) kaikki merkitykselliset tiedot sisäpakkauksesta ja tapauksen mukaan ulkopakkauksesta sekä, jos aiheellista, sen sulkemistavasta ja eläinlääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annetaan.
- 2) Eläinlääkkeen ainesosien kuvauksessa käytettävillä tavanomaisilla käsitteillä tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:
 - a) Euroopan farmakopeassa, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta asianomaisen monografian päänimitystä, jonka yhteydessä esitetään viittaus asianomaiseen farmakopeaan;
 - b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä;
 - c) ainesosat, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;
 - d) väriaineiden osalta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.
- 3) Kaikkien eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden ja apuaineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on, kyseisen lääkemuodon mukaan, tarpeen määrittää jokaisen vaikuttavan aineen ja apuaineen massa tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, massa- tai tilavuusyksikköä kohden.
- 4) Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä niiden aineiden osalta, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritetty, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritetty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteisen tiedon aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuviissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

▼ **M1**

- 5) Määrällistä koostumusta on täydennettävä:
- a) kerta-annoksena käytettävien valmisteiden osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä säilytysastiassa, ottaen tarvittaessa huomioon käytettävissä oleva valmisteen määrä, myös käyttökuntoon saattamisen jälkeen;
 - b) tippoina annettavien eläinlääkkeiden osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yhdessä tipassa tai valmisteen yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä;
 - c) mitattavina määrinä annettavien lääkemuotojen osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrittää kohden.
- 6) Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on kuvattava määrällisesti niiden kokonaisuuden mukaan ja, jos se on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien massan mukaan.
- 7) Eläinlääkkeestä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa unionissa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien massana. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien eläinlääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

II.2A2 **Lääkekehitys**

- 1) Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta, apuaineiden aiottu käyttötarkoitus lopputuotteessa ja valmistusmenetelmä, mukaan lukien valmistusmenetelmän valintaperusteet, on selostettava ja annettava yksityiskohtaiset tiedot lopputuotteen sterilointiprosesseista ja/tai aseptisistä menettelyistä. Tämä selostus on perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Mahdollinen ylimäärä on ilmoitettava perusteluineen. Mikrobiologiset ominaisuudet (mikrobiologinen puhtaus ja antimikrobinen vaikutus) ja käyttöohjeet on osoitettava soveltuviksi myyntilupahakemuksen asiakirja-aineistossa määriteltyyn eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen.
- 2) Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoidut valmisteet.
- 3) Ehdotetut pakkauskoot on perusteltava suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin erityisesti antimikrobisten (vaikuttavien) aineiden osalta.
- 4) Jos lopputuotteen mukana on annostelulaite, annosten tarkkuus on osoitettava.
- 5) Jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.
- 6) Kun kyse on rehuun lisättävistä eläinlääkkeistä, on annettava tiedot lisäysmääristä, lisäysohjeista, homogeenisuudesta rehussa sekä yhteensopivuudesta tai sopivasta rehusta.

▼ **M1****II.2B Valmistusmenetelmän kuvaus**

- 1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta.
- 2) Tätä varten kuvauksen on sisällettävä ainakin
 - a) ehdotettujen kaupallisten eräkokojen valmistusohje sekä kaikkien käytettyjen aineiden määrälliset tiedot. Kaikki aineet, jotka saatavat hävitä valmistuksen aikana, on ilmoitettava; mahdollinen ylimäärä on ilmoitettava;
 - b) kuvaus valmistuksen eri vaiheista ja tiedot prosessin toimintaolosuhteista sanallisesti kuvattuna yhdessä prosessikaavion kanssa;
 - c) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varotoimista lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi. On annettava tiedot siitä, miten erä määritellään (esimerkiksi ilmaistuna suhteessa aikaan tai valmisteeseen määrään, ja se voidaan ilmaista vaihteluväleinä);
 - d) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan, ja hyväksymiskriteerit;
 - e) valmistusprosessin validoivat kokeelliset tutkimukset ja tapauksen mukaan prosessin validointijärjestelmä tuotantoeriä varten;
 - f) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisistä menettelyistä.

II.2C Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus

- 1) Tässä kohdassa ”lähtöaineilla” tarkoitetaan vaikuttavia aineita, apuaineita ja pakkauksia (sisäpakkaus sulkemismekanismineen ja tapauksen mukaan ulkopakkaus ja eläinlääkkeen mukana mahdollisesti toimitettu annostelulaite).
- 2) Asiakirja-aineiston on sisällettävä lähtöaineiden kaikkien erien laadunvalvontaa varten suoritettuja kokeita koskevat laatuvaatimukset ja tiedot.
- 3) Lähtöaineille tehtävät rutiinitestit on suoritettava asiakirja-aineistossa esitetyllä tavalla.
- 4) Jos lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM) on myöntänyt lähtöaineelle, vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle sertifikaatin (Certificate of Suitability, CEP), kyseinen sertifikaatti toimii viittauksena Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan.
- 5) Jos CEP-sertifikaattiin viitataan, valmistajan on annettava hakijalle kirjallinen vakuutus siitä, että valmistusprosessia ei ole muutettu sen jälkeen, kun EDQM on myöntänyt sertifikaatin. Jos CEP-sertifikaatin kenttä ”käyttöoikeutta koskeva ilmoitus” on täytetty ja allekirjoitettu, tämä vaatimus katsotaan täytetyksi ilman, että lisävarmistus olisi tarpeen.

▼ **M1**

- 6) Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltyjen laatuvaatimusten noudattaminen.

II.2C1 **Vaikuttavat aineet**

- 1) Vaaditut tiedot on toimitettava jollakin 2–4 kohdassa esitetyistä kolmesta tavasta.

- 2) Seuraavat tiedot on toimitettava:

a) vaikuttavan aineen tunnistetiedot ja luettelo sen fysikaalis-kemiallisista ja muista merkityksellisistä ominaisuuksista, erityisesti fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista, jotka saattavat vaikuttaa vaikuttavan aineen turvallisuuteen ja tehoon. Tapauksen mukaan osoituksen molekyyliarakenteesta on sisällettävä likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyyliainemäärä;

b) valmistusprosessia koskevien tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus, joka on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Kaikki vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava ja ilmoitettava, missä kohtaa prosessia kutakin ainetta käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. On toimitettava osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia;

c) laadunvalvontaa koskevien tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritettavat testit (mukaan lukien hyväksymiskriteerit), väliuotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset. Tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä myös vaikuttavan aineen analyysimenetelmien validointitiedot;

d) epäpuhtauksia koskevissa tiedoissa on ilmoitettava ennakoitavissa olevat epäpuhtaudet sekä havaittujen epäpuhtauksien määrä ja tyyppi. Tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä myös kyseisten epäpuhtauksien turvallisuutta koskevat tiedot.

- 3) Vaikuttavan aineen kantatiedosto

Kun kyseessä on muu kuin biologinen vaikuttava aine, hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa 2 kohdassa luetellut vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen kantatiedostona. Tällöin vaikuttavan aineen valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot (hakijan osa vaikuttavan aineen kantatiedostosta), joita hakija voi tarvita ottaakseen eläinlääkkeestä vastuun. Lääkkeen asiakirja-aineistoon on sisällytettävä jäljennös tiedoista, jotka vaikuttavan aineen valmistaja on toimittanut hakijalle. Vaikuttavan aineen valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien keskinäisen yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai laatuvaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle.

- 4) EDQM:n myöntämä CEP-sertifikaatti

CEP-sertifikaatti ja lääkemuotoa koskevat merkitykselliset lisätiedot, joita sertifikaatti ei sisällä, on toimitettava.

▼ **M1****II.2C1.1 Farmakopeissa mainitut vaikuttavat aineet**

- 1) Vaikuttavien aineiden, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai, jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 8 artiklan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyysimenetelmien ja -menettelyjen kuvaus voidaan kussakin asianomaisessa jaksossa korvata asianmukaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.
- 2) Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset ovat riittämättömiä aineen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia, mukaan lukien tiettyjen epäpuhtauksien hyväksymiskriteerit ja niiden validoidut testausmenettelyt.
- 3) Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava asiasta kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Myyntiluvan haltijan on annettava kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille tiedot väitetyistä puutteista ja sovelletuista täydentävistä laatuvaatimuksista.

II.2C1.2 Vaikuttavat aineet, joita ei mainita farmakopeassa

- 1) Vaikuttavat aineet, joita ei mainita missään farmakopeassa, on esitettävä monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:
 - a) ainesosan nimeä, joka täyttää II.2A1 osan 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeilla;
 - b) aineen kuvaukseen, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopeassa, on liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta. Jos aineet voidaan kuvailla ainoastaan valmistustapansa mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen luonnehtimaan ainetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;
 - c) tunnistamistavat voidaan esittää täydellisten tekniikoiden muodossa, sellaisina kuin niitä käytetään aineen tuotannossa, ja sellaisten kokeiden muodossa, jotka olisi suoritettava rutiininomaisesti;
 - d) puhtauskokeet on kuvattava suhteessa jokaiseen yksittäiseen enakoitavissa olevaan epäpuhtauteen, erityisesti sellaisiin, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisiin, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia, kun otetaan huomioon hakemuksen kohteena oleva aineyhdistelmä;
 - e) testit ja hyväksymiskriteerit lopputuotteen kannalta merkittävien parametrien, kuten steriiliyden, tarkastamiseksi on kuvattava, ja menetelmät validoitava tarvittaessa;
 - f) kun on kyse monimutkaisista kasvi- tai eläinperäisistä aineista, on erotettava toisistaan tapaukset, joissa pääasiallisten ainesosien kemiallinen, fysikaalinen tai biologinen tarkastus on välttämätöntä useiden farmakologisten vaikutusten takia, ja tapaukset, joissa aineet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen määrittäminen.

▼ **M1**

- 2) Kyseisten tietojen on osoitettava, että ehdotetut testausmenettelyt ovat riittävät määriteltyä alkuperää olevan vaikuttavan aineen laadun varmistamiseksi.

II.2C1.3 Biologiseen hyötyosuuteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

Seuraavat vaikuttavia aineita koskevat tiedot on toimitettava osana vaikuttavien aineiden yleiskuvausta, jos eläinlääkkeen biologinen hyötyosuus riippuu niistä:

- a) kiderakenne ja liukenevuus;
- b) partikkelikoko;
- c) hydraatiotila;
- d) öljy-vesi-jakautumiskerroin;
- e) pK- ja pH-arvot.

Edellä olevia a–c kohtaa ei sovelleta aineisiin, joita käytetään yksinomaan liuoksina.

II.2C2 Apuaineet

- 1) Apuaineiden, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai, jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 8 artiklan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyysimenetelmien ja -menettelyjen kuvaus voidaan kussakin asianomaisessa jaksossa korvata asianmukaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan. Tarvittaessa monografian vaatimuksia on täydennettävä lisätestein sellaisten parametrien kuten partikkelikoon, steriiliyden ja/tai liuotinjäämien tarkastamiseksi.
- 2) Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava laatuvaatimukset. Vaikuttavalle aineelle II.2C1.2 osan 1 kohdan a–e alakohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia koskevia vaatimuksia on noudatettava. Ehdotetut menetelmät ja niitä tukevat validointitiedot on ilmoitettava.
- 3) On toimitettava selvitys, jossa vahvistetaan, että eläinlääkkeisiin lisättäväksi tarkoitetut väriaineet ovat Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2009/35/EY⁽³⁾ vaatimusten mukaisia, lukuun ottamatta tapauksia, joissa myyntilupahakemus koskee tiettyjä paikallisesti käytettäväksi tarkoitettuja eläinlääkkeitä, kuten lääkepannat ja lääkemerkkit korvaan.
- 4) On toimitettava selvitys, jossa vahvistetaan, että käytetyt väriaineet täyttävät komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012⁽⁴⁾ säädetyt puhautusvaatimukset.
- 5) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset, joilla tuetaan kliinisiä ja ei-kliinisiä turvallisuustietoja. Edellä 3 ja 4 kohdassa tarkoitetut selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

⁽³⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/35/EY, annettu 23 päivänä huhtikuuta 2009, lääkkeissä sallituista väriaineista (EUVL L 109, 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Komission asetus (EU) N:o 231/2012, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2012, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteissä II ja III lueteltujen elintarvikelisiä aineiden eritelmien vahvistamisesta (EUVL L 83, 22.3.2012, s. 1).

▼ **M1****II.2C3 Pakkaus (säilytysastiat ja sulkemismekanismit)****II.2C3.1 Vaikuttava aine**

- 1) Vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat tiedot, mukaan lukien kunkin sisäpakkausmateriaalin tunnistetiedot ja laatuvaatimukset, on annettava. Vaadittujen tietojen laajuus määräytyy vaikuttavan aineen fysikaalisen olomuodon (nestemäinen, kiinteä) mukaisesti.
- 2) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttava ainetta koskeva CEP-sertifikaatti, jossa määritetään säilytysastia ja sen sulkemismekanismi, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat yksityiskohtaiset tiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen voimassa olevaan CEP-sertifikaattiin.
- 3) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavan aineen kantatiedosto, jossa määritetään säilytysastia ja sen sulkemismekanismi, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat yksityiskohtaiset tiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen vaikuttavan aineen kantatiedostoon.

II.2C3.2 Lopputuote

- 1) Lopputuotteen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia ja mahdollista välinettä koskevat tiedot, mukaan lukien kunkin sisäpakkausmateriaalin tunnistetiedot ja laatuvaatimukset, on annettava. Vaadittujen tietojen laajuus määräytyy eläinlääkkeen antoreitin ja lääkemuodon fysikaalisen olomuodon (nestemäinen, kiinteä) mukaisesti.
- 2) Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava pakkausmateriaalia koskevat laatuvaatimukset.
- 3) Pakkausmateriaaleista, joita käytetään unionissa ensimmäistä kertaa ja jotka ovat kosketuksissa valmistukseen, on esitettävä tiedot niiden koostumuksesta, valmistuksesta ja turvallisuudesta.

II.2C4 Biologista alkuperää olevat aineet

- 1) Tiedot kaikkien eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettyjen biologista alkuperää olevien (ihmis-, eläin-, kasvi- tai mikro-organismiperäisten) aineiden lähteestä, käsittelystä, ominaisuuksista ja tarkastuksesta, mukaan lukien virusturvallisuutta koskevat tiedot, on toimitettava asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.
- 2) Asiakirjoin on osoitettava, että ainekset, jotka ovat peräisin tarttuvan spongiformisen enkefalopatian (TSE) leviämisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, ovat asiakirjan ”Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi” sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian mukaisia. EDQM:n myöntämää CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

II.2D Erotetuille välituotteille valmistusprosessin aikana tehtävät valvontatestit

- 1) Tässä jaksossa ”erotetulla välituotteella” tarkoitetaan osittain käsiteltyä ainesta, jota voidaan säilyttää tietyn ajan ja jota on käsiteltävä edelleen yhdessä tai useammassa vaiheessa, ennen kuin siitä tulee lopputuote.

▼ M1

- 2) Kullekin välituotteelle on vahvistettava laatuvaatimukset, ja analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava soveltuvin osin.
- 3) Välituotteen primaaripakkauksen tiedot on toimitettava, jos ne poikkeavat lopputuotteen primaaripakkauksessa annetuista tiedoista.
- 4) Välituotteen kesto aika ja säilytysolosuhteet on määriteltävä säilyvyystutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

II.2E Lopputuotteen valvontatestit

- 1) Lopputuotteen tarkastuksessa lopputuote-erä muodostuu kaikista saman lääke muodon yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisen materiaalin määrästä ja joille on tehty samat valmistus- ja/tai steriloitimet. Jos kyseessä on keskeytymätön valmistus, erä koko voidaan ilmaista suhteessa aikaan tai valmisteen määrään, myös vaihteluväleinä.
- 2) Lopputuotteelle tehtävät testit on lueteltava. Ehdotetuille laatuvaatimuksille on esitettävä perustelut. Niiden testien toistumistiheys, joita ei suoriteta rutiininomaisesti, on ilmoitettava ja perusteltava. Myyntiin vapauttamisen hyväksymiskriteerit on ilmoitettava.
- 3) Asiakirja-aineiston on sisällettävä tiedot, jotka koskevat lopputuotteen myyntiin vapauttamisen yhteydessä tehtäviä valvontatestejä ja niiden validointia. Ne on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti:
- 4) Jos käytetään muita kuin Euroopan farmakopean tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean asiaa koskevissa monografiissa ja yleisissä luvuissa mainittuja testausmenettelyjä ja hyväksymiskriteereitä, on tämä perusteltava toimittamalla todisteet siitä, että jos lopputuote tarkastettaisiin kyseisten monografioiden mukaisesti, se täyttäisi kyseisen farmakopean laatuvaatimukset kyseisen lääke muodon osalta

II.2E1 Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

- 1) Tiettyjen valmisteen yleisiä ominaisuuksia koskevien kokeiden on aina sisällyttävä lopputuotteella suoritettaviin kokeisiin. Näiden kokeiden on soveltuviissa tapauksissa liityttävä keskimääräisten massojen tai tilavuuksien ja enimmäispoikkeamien tarkastamiseen, mekaanisiin tai fysikaalisiin kokeisiin, ulkonäköön sekä fysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten pH-arvoon ja partikkelikokoon. Hakijan on määriteltävä jokaiselle ominaisuudelle omat standardit ja hyväksymiskriteerit.
- 2) Koeolosuhteet ja, soveltuvin osin, käytetyt laitteet tai välineet sekä standardit on selostettava riittävän yksityiskohtaisesti, jos niitä ei ole Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa. Tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisissa farmakopeoissa kuvattuja menetelmiä ei voida soveltaa.

II.2E2 Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen

- 1) Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäin tutkitusta annosyksiköstä.

▼ **M1**

- 2) Suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa ei ilman aiheellisia perusteita saa olla suurempi kuin ± 5 prosenttia valmistushetkellä.
- 3) Tietyissä tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavien aineiden määrä on suuri tai niiden osuus vähäinen ja niiden pitoisuuden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen pitoisuuden määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään tuotantoprosessin välivaiheissa. Tätä yksinkertaistettua menettelyä ei saa laajentaa kyseisten aineiden ominaisuuksien määrittämiseen. Sitä on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa markkinoille saattamisen jälkeen, että lääke on edelleen laatuvaatimustensa mukainen.
- 4) Biologinen *in vivo*- tai *in vitro* -määritys on pakollinen silloin, kun fysikaalis-kemiallisilla menetelmillä ei voida saada riittävästi tietoa valmisteen laadusta. Tällaiseen määrittämiseen on aina kun mahdollista sisällyttävä referenssimateriaali ja tilastoanalyysi, jotka mahdollistavat luottamusvälien laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne tehdä valmistusprosessin niin myöhäisessä välivaiheessa kuin mahdollista.
- 5) Yksittäisten hajoamistuotteiden ja niiden kokonaismäärän hyväksyttävät enimmäismäärät heti valmistuksen päätyttyä on ilmoitettava. Perusteet hajoamistuotteiden sisällyttämiselle laatuvaatimuksiin tai jättämiselle niiden ulkopuolelle on esitettävä.

II.2E3 Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määrittäminen

Tunnistuskoe sekä ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset kullekin yksittäiselle antimikrobiselle säilytysaineelle ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyötyosuuteen, jollei biologista hyötyosuutta voida taata muunlaisin soveltuvin kokein. Tunnistuskoe ja ylärajakoe ovat pakolliset jokaiselle antioksidantille ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin, ja antioksidanteille on lisäksi tehtävä alarajakoe, kun ne vapautetaan myyntiin.

II.2E4 Mikrobiologiset tarkastukset

Mikrobiologisista kokeista, kuten steriiliyttä ja endotoksiineja koskevista kokeista saadut tiedot on esitettävä analyysiasiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava rutiininomaisesti valmisteen laadun varmistamiseksi.

II.2E5 Erien keskinäinen yhdenmukaisuus

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava erää koskevat tiedot, joista käyvät ilmi kaikkien sellaisten kokeiden tulokset, jotka on tehty ehdotetuissa valmistuspaikeissa kuvattun tuotantoprosessin mukaisesti valmistetulle [3] erälle.

II.2E6 Muut tarkastukset

Kaikki muut testit, joita pidetään tarpeellisina lääkkeen laadun vahvistamiseksi, on tarkastettava.

▼ **M1****II.2F Säilyvyyskoe****II.2F1 Vaikuttavat aineet**

- 1) Vaikuttavan aineen analysointitiheys ja säilytysolosuhteet on täsmennettävä, paitsi silloin, kun lopputuotteen valmistaja testaa vaikuttavan aineen kokonaan uudelleen välittömästi ennen sen käyttämistä lopputuotteen valmistuksessa.
- 2) Säilyvyystiedot on esitettävä, jotta saadaan näyttöä siitä, miten vaikuttavan aineen laatu vaihtelee ajan kuluessa erilaisten ympäristötekijöiden vaikutuksesta, ja määritellyn analysointitiheyden ja säilytysolosuhteiden perusteeksi tapauksen mukaan. On esitettävä suoritettujen säilyvyystutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset.
- 3) Jos saatavilla on ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavaa ainetta koskeva CEP-sertifikaatti, jossa määritetään analysointitiheys ja säilytysolosuhteet, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilyvyystiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen voimassa olevaan CEP-sertifikaattiin.
- 4) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavan aineen kantatiedosto, jossa esitetään säilyvyystiedot, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen yksityiskohtaiset säilyvyystiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen vaikuttavan aineen kantatiedostoon.

II.2F2 Lopputuote

- 1) On esitettävä kuvaus tutkimuksista, joiden avulla hakijan esittämät kestoaja, säilytysolosuhteet ja laatuvaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.
- 2) On esitettävä suoritettujen säilyvyystutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset.
- 3) Jos lopputuote on saatettava käyttökuuntoon tai laimennettava ennen sen antamista, on ilmoitettava käyttökuuntoon saatetun tai laimennetun valmisteen ehdotettua kestoajaa ja laatuvaatimuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot asiaankuuluvilla säilyvyystiedoilla perusteltuina.
- 4) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoaja, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset laatuvaatimukset on määritettävä.
- 5) Jos lopputuotteesta syntyy hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava kyseiset hajoamistuotteet ja mainittava käytetyt tunnistamismenetelmät ja testausmenettelyt.
- 6) Jos säilyvyystiedot osoittavat, että vaikuttavan aineen pitoisuus laskee säilytyksen aikana, on lopputuotteen valvontatestien kuvauksessa tapauksen mukaan esitettävä kyseiselle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat kemialliset ja tarvittaessa myös farmakologis-toksikologiset tutkimukset, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden ominaisuuksien ja/tai pitoisuuden määrittäminen.

▼ M1

- 7) Yksittäisten hajoamistuotteiden ja niiden kokonaismäärän hyväksyttävä enimmäismäärä kestoajan lopussa on ilmoitettava ja perusteltava.
- 8) Säilyvyyskokeen tulosten perusteella on lueteltava ja perusteltava lopputuotteelle kestoajan aikana tehtävät testit ja niiden hyväksymiskriteerit.
- 9) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kesto aika ja tapauksen mukaan käytönaikainen kesto aika suositelluissa säilytysolosuhteissa.
- 10) Rehuun lisättävien eläinlääkkeiden osalta on lisäksi annettava tiedot säilyvyydestä ja ehdotetusta kestoajasta sen jälkeen, kun kyseiset eläinlääkkeet on lisätty rehuun. Tällaisesta lääkerehusta, joka on valmistettu suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti käyttämällä kyseisiä eläinlääkkeitä, on toimitettava myös laatuvaatimukset.

II.2G Muut tiedot

Eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, joita ei käsitellä muualla tässä osassa, voidaan esittää asiakirja-aineiston tässä kohdassa.

II.3. 3 sa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)

- 1) Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:
 - a) jäljennös tutkimussuunnitelmasta;
 - b) tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä;
 - c) kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja aineista;
 - d) koejärjestelyn kuvaus ja perustelut;
 - e) riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta;
 - f) tarvittaessa tulosten tilastoanalyysi;
 - g) tulosten tarkastelu ja kommentit annoksesta, joka aiheuttaa havaittavan vaikutuksen, ja annoksesta, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta, sekä kaikki epätavalliset havainnot;
 - h) laboratorion nimi;
 - i) tutkimusjohtajan nimi;
 - j) allekirjoitus ja päiväys;
 - k) tutkimuksen suorituspaikka ja ajanjakso, jonka kuluessa tutkimus suoritettiin;
 - l) lyhenteiden ja koodien selitykset riippumatta siitä, ovatko ne kansainvälisesti hyväksytyjä;
 - m) matemaattisten ja tilastollisten menetelmien kuvaus.

▼ **M1**

- 2) Julkaistut tutkimukset voidaan hyväksyä, jos ne sisältävät riittävän määrän riittävän yksityiskohtaisia tietoja riippumattoman arvioinnin tekemiseksi. Koemenetelmät on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että ne voidaan toistaa, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Päteviksi asiakirjoiksi ei hyväksytä tiivistelmiä tutkimuksista, joista ei ole saatavilla yksityiskohtaisia raportteja. Jos aine on aiemmin arvioitu jäämien enimmäismäärän (MRL) vahvistamiseksi, voidaan tiettyjen turvallisuusvaatimusten osalta viitata eurooppalaisiin julkisiin jäämien enimmäismäärien arviointiraportteihin (EPMAR). EPMAR:iin viitattaessa ei ole tarpeen toimittaa tutkimuksia, jotka on jo arvioitu osana jäämien enimmäismäärien arviointia, vaan ainoastaan uudet tutkimukset, joita ei ollut saatavilla jäämien enimmäismääriä arvioitaessa, on toimitettava. Jos altistumisreitti (esimerkiksi käyttäjän osalta) ei ole sama kuin komission asetuksen (EU) 2018/782⁽⁵⁾ mukaisesti käytetty reitti, uudet tutkimukset saattavat olla tarpeen.

II.3A Turvallisuustutkimukset

- 1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:
- a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja sellaiset vaaralliset tai ei-toivotut vaikutukset kohde-eläinlajeille, joita voi esiintyä, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla;
 - b) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
 - c) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.
- 2) Kun huolta aiheuttavat jäämät koostuvat kanta-aineen metaboliiteista, voi joissakin tapauksissa olla tarpeellista tutkia kyseiset metaboliitit.
- 3) Apuainetta, jota käytetään eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai jolla on uusi antoreitti, on kohdeltava samalla tavalla kuin vaikuttavaa ainetta.

II.3A1 Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot

- a) kansainvälinen yleisnimi (INN);
- b) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi;
- c) Chemical Abstracts Service (CAS) -numero;
- d) terapeuttinen, farmakologinen ja kemiallinen luokittelu;
- e) synonyymit ja lyhenteet;
- f) rakennekaava;

⁽⁵⁾ Komission asetus (EU) 2018/782, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, asetuksessa (EY) N:o 470/2009 tarkoitetuista riskinarviointiin ja riskinhallintasuosituksiin liittyvistä metodologisista periaatteista (EUVL L 132, 30.5.2018, s. 5).

▼ M1

- g) molekyylikaava;
- h) molekyyli massa;
- i) puhtausaste;
- j) epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus;
- k) fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus:
 - i) sulamispiste,
 - ii) kiehumispiste,
 - iii) höyrynpaine,
 - iv) liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin käyttäen yksikköä g/l ja maininta lämpötilasta,
 - v) tiheys,
 - vi) valon taittuminen, optinen rotaatio jne.;
- l) valmisteen formulaatio.

II.3A2 Farmakologia

- 1) Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä mekanismeja, joilla eläinlääke saa aikaan terapeuttiset vaikutuksensa, ja siksi koe- ja kohde-eläinlajeilla suoritettavat farmakologiset tutkimukset on sisällytettävä aineistoon. Tapauksen mukaan voidaan viitata asiakirja-aineiston 4 osassa toimitettuihin tutkimuksiin.
- 2) Jos eläinlääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiin saamiseksi tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon arvioitaessa eläinlääkkeen turvallisuutta käyttäjälle.
- 3) Ennen turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina ensin esitettävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohtaiset tiedot ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on tehty kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

II.3A2.1 Farmakodynamiikka

Vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismeja koskevat tiedot on toimitettava, samoin kuin tiedot primaarisista ja sekundaarisista farmakodynaamisista vaikutuksista. Nämä tiedot voivat auttaa ymmärtämään eläintutkimuksissa esiintyviä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset tiedot terapeuttiseen vaikutukseen liittyvistä farmakodynaamisista ominaisuuksista on esitettävä asiakirja-aineiston 4A osassa.

II.3A2.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien käyttäytymisestä koe-eläimissä on toimitettava tiedot, jotka kattavat imeytymisen, jakautumisen, metaboloitumisen ja erittymisen (ADME). Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen on liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin.

▼ **M1****II.3A3 Toksikologia**

1) Toksikologiaa koskevien asiakirjojen on oltava yleistä lähestymistapaa testaukseen koskevien lääkeviraston julkaisemien ohjeiden ja tietyistä tutkimuksista annettujen ohjeiden mukaiset. Toksisuustutkimukset on tavallisesti suoritettava vaikuttavilla aineilla, ei formuloidulla valmisteella, ellei nimenomaisesti toisin vaadita.

2) Eläinkokeet on tehtävä vakiintuneilla koe-eläinkannoilla, joista on saatavilla (mielellään) aiempia tietoja.

3) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuutta koskevia tutkimuksia voidaan käyttää ennakoiamaan

a) akuutin yliannoksen mahdollisia vaikutuksia kohde-eläinlajeissa;

b) ihmisille vahingossa tapahtuneen annon mahdollisia vaikutuksia;

c) annoksia, joita voidaan käyttää toistetun annoksen tutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on tuotava esiin aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkamiseen ja lievenemiseen kuuluva aika.

Suoritettavat tutkimukset valitaan siten, että saadaan tietoja käyttäjäturvallisuudesta; esimerkiksi jos voidaan olettaa, että käyttäjä altistuu merkittävästi eläinlääkkeelle sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä altistumisreitit tutkittava.

4) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annoksen toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva antaminen aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Yhdellä koe-eläinlajilla tehty toistetun annoksen toksisuustutkimus on tavallisesti riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Antotiheys ja antoreitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että otetaan huomioon se, miten valmistetta ehdotetaan kliinisesti käytettäväksi, ja/tai käyttäjän altistuminen. Hakijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

5) Kohde-eläinlajien sietokyky

On esitettävä tiivistelmä mahdollisista huonon siedettävyyden merkeistä, jotka on havaittu kohde-eläinlajeissa yleensä lopullisella formulaatiolla II.4A4 osan (Kohde-eläinlajien sietokyky) vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja rodut on ilmoitettava. Lisäksi on toimitettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista. Täydelliset raportit näistä tutkimuksista on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

▼ M1

6) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen

Siitoseläimille tarkoitettujen valmisteiden osalta on toimitettava VICH GL43 -ohjeiden mukaiset lisääntymisturvallisuutta koskevat tutkimukset. Koe-eläimillä ei odoteta tehtävän lisääntymistoksisuustutkimuksia käyttäjään kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

7) Kehitystoksisuustutkimus

Vaikutusten arvioimiseksi kohde-eläinlajeilla kehitystoksisuustutkimuksia ei vaadita valmisteilta, jotka on tarkoitettu ainoastaan muille kuin siitoseläimille. Muiden valmisteiden osalta on tehtävä kehitystoksisuustutkimus vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji. Jos tutkimus suoritetaan kohde-eläinlajilla, siitä on esitettävä tiivistelmä tässä kohdassa, ja täydellinen tutkimusraportti on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

Käyttäjäturvallisuuden arvioimiseksi on suoritettava vahvistettuihin ohjeisiin (mukaan lukien VICH GL32 -ohjeet ja OECD:n kokeet) perustuvien vakiomuotoisten kokeiden mukaiset kehitystoksisuuskoeket kaikissa tapauksissa, joissa käyttäjien voidaan odottaa altistuvan merkittävästi.

8) Genotoksisuus

Genotoksista potentiaalia koskevia kokeita on tehtävä, jotta voidaan osoittaa muutokset, jotka aine voi aiheuttaa solujen geeniaineksessa. Kaikki aineet, joita on tarkoitus käyttää ensimmäistä kertaa eläinlääkkeessä, on arvioitava mahdollisten genotoksisten ominaisuuksien valta.

Vaikuttavilla aineilla on tehtävä genotoksisuuden vakiokokeet vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL23 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

9) Karsinogeenisuus

Päätös karsinogeenisuuskokeiden tarpeellisuudesta tehdään sellaisten genotoksisuuskokeiden tulosten, rakenne-aktiivisuussuhteen ja toistetun annoksen toksisuuskokeiden löydösten perusteella, jotka saattavat osoittaa hyper- tai neoplastisten muutosten olevan mahdollisia.

Toksisuusmekanismin kaikki tunnetut lajispesifisyydet on otettava huomioon samoin kuin erot koe-eläinlajien, kohde-eläinlajien ja ihmisen aineenvaihdunnan välillä.

Karsinogeenisuuskokeet on tehtävä vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL28 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

▼ M1

10) Poikkeukset

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

- a) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläin altistuu eläinlääkkeelle suun kautta, tai
- b) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläinlääkkeen käyttäjä altistuu suun kautta.

II.3A4 **Muut vaatimukset**II.3A.4.1 **Erityistutkimukset**

Tiettyjen aineryhmien osalta tai jos eläimillä tehdyissä toistetun annoksen tutkimuksissa havaittuihin vaikutuksiin kuuluu muutoksia, jotka viittaavat esimerkiksi immunotoksisuuteen, neurotoksisuuteen tai endokriinisiin häiriöihin, on edellytettävä lisäkokeita, esimerkiksi herkistymistutkimuksia tai viivästyneen neurotoksisuuden tutkimuksia. Valmisteen luonteen mukaan voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toksisen vaikutuksen tai ärsytyspotentiaalain taustalla olevan mekanismin arvioimiseksi.

Valmisteista, joita saattaa joutua iholle ja silmiin, on toimitettava ärsytys- ja herkistymistutkimukset. Tällaiset tutkimukset suoritetaan tavallisesti lopullisella formulaatiolla.

Uusin tieteellinen tietämys ja vahvistetut ohjeet on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

II.3A.4.2 **Havainnot ihmisissä**

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

II.3A.4.3 **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä**

Tässä kohdassa kuvatut tietovaatimukset liittyvät antibakteerisiin aineisiin, eikä niitä välttämättä voida soveltaa sellaisenaan muuntyypisiin mikrobilääkkeisiin (eli virus-, sienitauti- ja alkueläinlääkkeisiin), vaikka periaatteessa vaatimuksia voidaan noudattaa soveltuvin osin.

Tiedot sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden mahdollisesta ilmaantumisesta, joilla on merkitystä ihmisten terveydelle ja jotka liittyvät eläinlääkkeiden käyttöön, tulee toimittaa näiden valmisteiden osalta. Tällaisen resistenssin kehitymis- ja valikoitumismekanismi on erityisen tärkeä. Hakijan on tarvittaessa ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

▼ **M1**

Valmisteen kliinisen käytön kannalta merkitykselliset resistenssitiedot on käsiteltävä II.4A2 osan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä risti-
viittaus II.4A2 osassa esitettyihin tietoihin.

- 1) Elintarviketuotantoeläinten osalta riskinarvioinnissa on käsiteltävä seuraavia asioita:
 - a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen (zoonootiset ja/tai kommensaalibakteerit) ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä (vaaran tunnistaminen);
 - b) todennäköisyys, että kohde-eläinlajista aiheutuu tunnistettuja vaaroja tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käytön seurauksena;
 - c) todennäköisyys, että ihminen altistuu tunnistetuille vaaroille myöhemmin elintarvikkeiden tai suoran kontaktin kautta, ja sen seuraukset (haitalliset terveysvaikutukset) ihmisen terveydelle. Ohjeita on saatavilla VICH GL27:ssä ja EU:n ohjeistoissa.
- 2) Seuraeläinten osalta ihmisten terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvan riskin tarkastelussa on käsiteltävä seuraavia asioita:
 - a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä;
 - b) arvio kohde-eläinlajissa olevien zoonootisten ja kommensaalibakteerien altistumisesta tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käyttötavan perusteella;
 - c) ihmisten altistumisen tarkastelu seuranneelle mikrobilääkeresistenssille ja siitä ihmisten terveydelle aiheutuvat seuraukset.
- 3) Ympäristössä esiintyvää mikrobilääkeresistenssiä on käsiteltävä.

II.3A5 Käyttäjäturvallisuus

Tähän jaksoon sisältyy II.3A–II.3A4 osassa havaittujen vaikutusten arviointi sekä niiden suhteuttaminen siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on laatia käyttäjille tarkoituksenmukaiset varoitukset sekä muut riskinhallintatoimenpiteet.

Käyttäjäturvallisuutta on käsiteltävä eläinlääkekomitean (CVMP) ohjeiden mukaisesti.

II.3A6 Ympäristöriskien arviointi

- 1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla tunnistetaan myös varoitimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.
- 2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Arvioinnissa on osoitettava ympäristön mahdollinen altistuminen valmisteelle ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:

▼ **M1**

- a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;
 - b) antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;
 - c) valmisteen, sen vaikuttavien aineiden tai asiaankuuluvien metaboliittien mahdollinen erittyminen kohde-eläimistä luontoon sekä näiden pysyvyys tällaisissa eritteissä;
 - d) käyttämättömien eläinlääkkeiden tai muiden valmistejätteiden hävittäminen.
- 3) Toisessa vaiheessa on suoritettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia valmisteen käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. On otettava huomioon, missä määrin ympäristö altistuu valmisteelle, ja tiedot, jotka koskevat asianomaisten aineiden fysikaalisia tai kemiallisia, farmakologisia ja/tai toksikologisia ominaisuuksia, mukaan lukien metaboliittien tunnistetut riskit, jotka on saatu selville tässä asetuksessa vaadittujen muiden kokeiden ja tutkimusten aikana.
- 4) Elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen valmisteiden osalta hitaasti hajoavat, biokertyvät ja myrkylliset aineet (PBT) tai erittäin hitaasti hajoavat ja erittäin voimakkaasti biokertyvät aineet (vPvB) on luokiteltava Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH-asetus) liitteessä XIII vahvistettujen kriteerien mukaisesti ja arvioitava lääkeviraston julkaisemien, eläinlääkkeiden sisältämien PBT- ja vPvB-aineiden arviointia koskevien ohjeiden mukaisesti.

II.3B Jäämätutkimukset

- 1) Tässä kohdassa sovelletaan asetuksen (EY) N:o 470/2009 määritelmiä.
- 2) Hoidetuista eläimistä peräisin olevissa syötävissä kudoksissa tai munissa, maidossa ja hunajassa (vahassa, soveltuvien osien) olevien jäämien poistumista tutkimalla on tarkoitus määrittää, missä olosuhteissa ja missä määrin jäämät saattavat pysyä kyseisistä eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa. Lisäksi tutkimukset mahdollistavat varoajan määrittämisen.
- 3) Kun kyseessä ovat elintarviketuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevista asiakirjoista käytävä ilmi,
- a) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät hoidettujen eläinten syötävissä kudoksissa tai hoidetuista eläimistä saadussa maidossa, munissa ja/tai hunajassa (vahassa, soveltuvien osien);
 - b) että sen estämiseksi, että hoidetuista eläimistä saatavista elintarvikkeista aiheutuisi riski kuluttajien terveydelle, on mahdollista asettaa todenmukaiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännössä tuotantoeläinten kasvatusolosuhteissa;

⁽⁶⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1907/2006, annettu 18 päivänä joulukuuta 2006, kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH), Euroopan kemikaaliviraston perustamisesta, direktiivin 1999/45/EY muuttamisesta sekä neuvoston asetuksen (ETY) N:o 793/93, komission asetuksen (EY) N:o 1488/94, neuvoston direktiivin 76/769/ETY ja komission direktiivien 91/155/ETY, 93/67/ETY, 93/105/EY ja 2000/21/EY kumoamisesta (EUVL L 396, 30.12.2006, s. 1).

▼ **M1**

- c) että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät ovat riittävästi validoidut, jotta ne antavat tarvittavan vakuuden toimitettujen jäämätietojen soveltumisesta varoajan asettamisen perusteeksi.

II.3B1 Tuotteen tunnistustiedot

Tutkimuksissa käytettyjen eläinlääkkeiden tunnistustiedot on toimitettava seuraavasti:

- a) koostumus;
- b) asianomaisten erien fysikaalisten ja kemiallisten (voimakkuus ja puhtaus) kokeiden tulokset;
- c) erän tunniste.

II.3B2 Jäämien poistuminen (metaboloituminen ja jäämäkinetiikka)

- 1) Tutkimusten, joilla mitataan jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimessä eläinlääkkeen viimeisen antokerran jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa tarvittavien varoajakojen määrittäminen sen varmistamiseksi, ettei hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka voisivat aiheuttaa vaaraa kuluttajille.
- 2) Eläinlääkkeen ainesosien jäämien enimmäismäärien nykytilanne kyseisille kohde-eläinlajeille on ilmoitettava.
- 3) Jäämien määrä on määritettävä riittävän monena ajankohtana sen jälkeen, kun tutkimuseläimet ovat saaneet viimeisen annoksen eläinlääkettä. Nisäkkäillä ja linnuilla suoritettavat tutkimukset on tehtävä VICH GL48 -ohjeiden ja muiden asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Hunajan jäämätutkimukset on tehtävä VICH GL56 -ohjeiden mukaisesti ja vesieläinlajien jäämätutkimukset VICH GL57 -ohjeiden mukaisesti.
- 4) Perustelut ehdotetulle varoajalle on käsiteltävä arvioinnissa.

II.3B3 Jäämiä koskeva analyysimenetelmä

Jäämien poistumista koskevien tutkimusten analyysimenetelmien ja näiden validoinnin on oltava VICH GL49 -ohjeiden mukaisia.

Analyysimenetelmän on oltava hakemuksen jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen mukainen.

II.4. 4 sa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)**II.4A Prekliiniset tutkimukset**

Prekliinisten tutkimusten tarkoituksena on tutkia valmisteen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa, ja niitä vaaditaan valmisteen farmakologisen aktiivisuuden, farmakokineettisten ominaisuuksien, annoksen ja annosteluvälin, resistenssin (soveltuvin osin) ja kohde-eläinten sietokyvyn määrittämiseksi.

▼ **M1****II.4A1 Farmakologia****II.4A.1.1 Farmakodynamiikka**

- 1) Eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden farmakodynaamiset vaikutukset on kuvattava.
- 2) Vaikutustapa ja farmakologiset vaikutukset, joihin suositeltu käyttö käytännössä perustuu, on kuvattava asianmukaisesti, mukaan lukien mahdolliset toissijaiset vaikutukset. Yleisesti ottaen on tutkittava vaikutukset tärkeimpiin elintoimintoihin. Tulokset on esitettävä määrällisinä (käyttäen esimerkiksi annos-vastekäyriä ja/tai aika-vastekäyriä) ja, aina kun mahdollista, vaikutukseltaan hyvin tunnettuun aineeseen vertaamalla (jos vaikutuksen väitetään olevan suurempi kuin aineella, jonka vaikutus on hyvin tunnettu, ero on osoitettava ja sen on oltava tilastollisesti merkitsevä).
- 3) Valmisteen muiden ominaisuuksien (kuten antoreitti tai formulaatio) kaikki vaikutukset vaikuttavan aineen farmakologiseen aktiivisuuteen on tutkittava.
- 4) Koemenetelmät, elleivät ne ole vakiomenetelmiä, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja niiden validiteetti voidaan osoittaa. Kokeen tulokset on ilmaistava selkeästi, ja mahdollisten tilastollisten vertailujen tulokset on esitettävä.
- 5) Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, aineen toistuvasta antamisesta johtuvat vasteiden määrälliset muutokset on tutkittava.

II.4A.1.2 Farmakokinetiikka

- 1) Vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot vaaditaan eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa kohde-eläinlajilla koskevaa arviointia varten, etenkin jos kyseessä on uusi aine tai formulaatio.
- 2) Kohde-eläinlajilla tehtävien farmakokineettisten tutkimusten tavoitteet voidaan jakaa neljään pääalueeseen:
 - a) formulaation sisältämän vaikuttavan aineen farmakokineettisten perusominaisuuksien (imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen ja erittyminen) kuvaaminen;
 - b) näiden farmakokineettisten perusominaisuuksien käyttö annosteluohjelman, plasman ja kudosten pitoisuuden eri ajankohtina sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkimisessa;
 - c) tapauksen mukaan eri kohde-eläinlajien farmakokineettisten parametrien vertailu ja sellaisten mahdollisten lajienvälisten erojen tutkiminen, joilla on vaikutusta eläinlääkkeen turvallisuuteen ja tehoon kohde-eläimillä;
 - d) tapauksen mukaan biologisen hyötyosuuden vertailu, jonka avulla voidaan tukea eri valmisteiden, lääkemuotojen, vahvuuksien tai antoreittien turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen yhdistelyä tai vertailla valmistuksessa tai koostumuksessa tapahtuneiden muutosten vaikutuksia.

▼ **M1**

- 3) Kohde-eläinlajilla tehtäviä farmakokineettisiä tutkimuksia tarvitaan yleensä täydentämään farmakodynaamisia tutkimuksia turvallisen ja tehokkaan annosteluohjelman (antoreitti ja -paikka, annos, annosteluväli, antokertojen määrä jne.) laatimisen tueksi. Farmakokineettisiä lisätutkimuksia saatetaan tarvita annosteluohjelman laatimiseksi tiettyjen populaatiomuuttujien mukaisesti.
- 4) Jos farmakokineettisiä tutkimuksia on toimitettu asiakirja-aineiston 3 osan mukaisesti, niihin voidaan tehdä ristiviittaus. Yhdistelmävalmisteiden osalta ks. IV jakso.

II.4A2 Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä

- 1) Asiaankuuluvista eläinlääkkeistä (esimerkiksi mikrobilääkkeistä ja loislääkkeistä) on toimitettava tiedot nykyisestä resistenssistä (tapauksen mukaan) ja mahdollisesta sellaisen resistenssin ilmaantumisesta, jolla on kliinistä merkitystä ilmoitetun käyttöaiheen kannalta kohde-eläinlajilla. Mahdollisuuksien mukaan on esitettävä tiedot resistenssimekanismista, resistenssin molekyylogeneettisestä perustasta ja resistenssitekijöiden siirtymisnopeudesta. Tarvittaessa on esitettävä tiedot yhteis- ja ristiresistenssistä. Hakijan on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen liittyvän resistenssin kehittymistä kliinisesti merkityksellisissä organismeissa.
- 2) Ihmisiin kohdistuvien riskien kannalta merkityksellistä resistenssiä on tarkasteltava II.3A4 osan 3 kohdan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus II.3A4 osan 3 kohdassa esitettyihin tietoihin.

II.4A3 Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen

On toimitettava asianmukaiset tiedot, joilla perustellaan ehdotettu annos, annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusinta-hoittoon.

Kenttäolosuhteissa tehdyistä tutkimuksista on toimitettava asiaankuuluvat tiedot II.4B osan mukaisesti, ellei muu ole perusteltua.

II.4A4 Kohde-eläinlajien sietokyky

Eläinlääkkeen paikallinen ja systeeminen siedettävyyden on tutkittava kohde-eläinlajilla. Kohde-eläinturvallisuutta koskevien tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antoreittejä käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa suurentamalla annosta ja/tai pidentämällä hoidon kesto. Tutkimusraporteissa on annettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odotetuista farmakologisista vaikutuksista ja haittavaikutuksista. Kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset on suoritettava eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävän kansainvälisen yhteistyön, jäljempänä ”VICH”, tuottamien kansainvälisten ohjeiden ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Myös muista prekliinisistä tutkimuksista, 3 osassa säädetty tutkimukset mukaan lukien, ja kliinisistä lääketutkimuksista sekä julkaisuista saaduista asiaankuuluvista tiedoista voidaan saada lisätietoa turvallisuudesta kohde-eläinlajille. Kohde-eläinlajilla tehdyt kehitystoksisuutta koskevat tutkimukset on sisällytettävä tähän kohtaan, ja tiivistelmä on esitettävä asiakirja-aineiston 3 osassa.

▼ **M1****II.4B Kliiniset lääketutkimukset****II.4B1 Yleiset periaatteet**

- 1) Kliiniset lääketutkimukset on suunniteltava, suoritettava ja raportoitava ottaen asianmukaisesti huomioon VICH:n tuottamat hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevat kansainväliset ohjeet ja lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet. Unionin ulkopuolella suoritetuista kliinisistä lääketutkimuksista peräisin olevat tiedot voidaan ottaa huomioon myyntilupahakemuksen arvioinnissa ainoastaan, jos tiedot ovat unionin tilanteeseen nähden riittävän edustavia.
- 2) Kokeisiin perustuvat tiedot esimerkiksi pilottitutkimuksista tai ei-kokeellisilla menetelmillä saadut tulokset on vahvistettava kliinisillä lääketutkimuksilla, ellei muu ole perusteltua.
- 3) Kliinisten lääketutkimusten tarkoituksena on tutkia kenttäolosuhteissa eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa tavanomaisissa eläintenpito-olosuhteissa ja/tai osana hyvää eläinlääkintäkäytäntöä. Niillä on osoitettava eläinlääkkeen vaikutus, kun kyseistä lääkettä on annettu aiotulle kohdelajille ehdotetun annosteluohjelman ja ehdotettujen antoreittien mukaisesti. Tutkimusasetelman avulla on pyrittävä tukemaan käyttöaiheita ja ottamaan huomioon mahdolliset vastaaiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, eläinlääkkeen käyttöohjeet sekä eläinlääkkeen mahdolliset haittavaikutukset.
- 4) Kaikki kliiniset eläinlääketutkimukset on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti.
- 5) Kun on kyse formulaatioista, jotka on tarkoitettu käytettäväksi unionissa tehtävissä eläinlääkinnällisissä kliinisissä lääketutkimuksissa, merkinnöissä on oltava näkyvästi ja pysyvästi maininta ”ainoastaan kliinisiin eläinlääketutkimuksiin”.
- 6) Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset lääketutkimukset suoritettava vertailueläimiä käyttäen (vertailevat kliiniset lääketutkimukset). Uudella valmistella saatuja tehoa koskevia tuloksia on verrattava sellaisella kohde-eläinlajeilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on unionissa myönnetty myyntilupa, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty samoihin käyttöaiheisiin samalle kohde-eläinlajille, taikka joka on saanut lumetta tai joka ei ole saanut lääkitystä. On raportoitava niin myönteiset kuin kielteisetkin tulokset.
- 7) Kliinisten lääketutkimusten tutkimussuunnitelman laadinnassa ja tutkimuksen analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisia vakiintuneita tilastollisia periaatteita, jollei muu ole perusteltua.

II.4B2 Dokumentointi**II.4B2.1 Prekliinisten tutkimusten tulokset**

Aina kun mahdollista, tiedoissa on esitettävä tulokset

- a) farmakologista aktiivisuutta osoittavista kokeista, mukaan lukien kokeet, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit, ja kokeet, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin;

▼ **M1**

- b) resistenssiä koskevista kokeista ja tutkimuksista, soveltuvin osin;
- c) kokeista, jotka osoittavat kohde-eläinturvallisuuden;
- d) kokeista, joiden avulla määritetään ja vahvistetaan annos (mukaan lukien annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusintahoitoon).

Jos kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, niistä on annettava yksityiskohtainen kuvaus. Jos jokin näistä tiedoista jätetään pois, tämä on perusteltava. Kaikissa prekliinisiä tutkimuksia koskevissa raporteissa on annettava seuraavat tiedot:

- a) tiivistelmä;
- b) tutkimussuunnitelma;
- c) yksityiskohtainen kuvaus tavoitteista, tutkimusasetelmasta ja sen toteuttamisesta, mukaan lukien käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, määrä, rotu tai kanta ja tunnisteet sekä annos ja antoreitti ja -ohjelma;
- d) tulosten tilastoanalyysi, soveltuvin osin;
- e) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuudesta ja tehosta.

II.4B2.2 **Kliinisten lääketutkimusten tulokset**

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

Myyntiluvan haltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset järjestelyt sen varmistamiseksi, että alkuperäisiä asiakirjoja, jotka muodostavat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun eläinlääkkeen myyntilupa on mennyt umpeen.

Kliiniset havainnot on kunkin kliinisen lääketutkimuksen osalta esitettävä tutkimusten ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jossa on erityisesti mainittava:

- a) yksilö- tai ryhmäkohtaisesti lääkittyjen vertailu- ja koe-eläinten lukumäärä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;
- b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;

▼ **M1**

- c) vertailueläinten osalta tieto siitä,
- i) onko ne jätetty lääkitsemättä,
 - ii) ovatko ne saaneet lumetta, vai
 - iii) ovatko ne saaneet jotakin toista unionissa myyntiluvan saanutta eläinlääkettä, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty ehdotettuihin käyttöaiheisiin käytettäväksi samalla kohde-eläinlajeilla, vai
 - iv) ovatko ne saaneet samaa tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;
- d) havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys;
- e) havainnot vaikutuksista eläinten suorituskykyyn, jos aiheellista;
- f) yksityiskohtaiset tiedot koe-eläimistä, joilla riski voi olla erityisen suuri niiden iän, kasvatuksen, ruokinnan tai käyttötarkoituksen vuoksi, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;
- g) tulosten tilastollinen arviointi.

Johtavan tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät eläinlääkkeen tehosta ja kohde-eläinturvallisuudesta, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla, ja ilmoitettava muut tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoja, sekä tarvittaessa muiden eläinlääkkeiden tai rehun lisäaineiden kanssa havaittuja mahdollisia yhteisvaikutuksia sekä muita erityisiä varotoimia, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä havaittuja yliannoksen kliinisiä oireita.

III JAKSO

BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan biologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta tietyillä lajeilla tai tiettyihin käyttöaiheisiin käytettäviksi tarkoitettuja lääkkeitä, siten kuin IV ja V jaksossa ja asiaa koskevissa ohjeissa määritellään, sanotun kuitenkin rajoittamatta unionin lainsäädännössä vahvistettuja erityisvaatimuksia tiettyjen tarttuvien eläintautien torjunnasta ja hävittämisestä.

IIIa JAKSO

MUITA BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan 4 artiklan 6 kohdassa määriteltyihin biologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta 4 artiklan 5 kohdassa määriteltyjä lääkkeitä tai jos IV jaksossa toisin säädetään.

Tässä jaksossa täsmennettyjen vaatimusten noudattamisessa sallitaan joustavuus, mutta kaikki poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on perusteltava tieteellisesti ja niiden on perustuttava biologisen valmisteen erityisominaisuuksiin. Tietyistä aineista voidaan valmisteen luonteesta riippuen vaatia turvallisuustietoja tässä jaksossa lueteltujen vaatimusten lisäksi.

▼ **M1**

- IIIa.1. **1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta**
Ks. I jakso.
- IIIa.2. **2 osa: Laatu koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)**
- IIIa.2A **Valmisteen kuvaus**
- IIIa.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**
- 1) Biologisen eläinlääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus on ilmoitettava. Tässä jaksossa on oltava tiedot seuraavista:
- a) vaikuttavat aineet;
 - b) apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien adjuvantit, säilytysaineet, stabilointiaineet, sakeuttamisaineet, emulgaattorit, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet jne.;
 - c) koostumus, toisin sanoen luettelo kaikista lääkemuodon ainesosista ja niiden määrä yksikköä kohti (mukaan lukien mahdolliset ylimäärät), ainesosien tehtävät ja viittaus niiden laatustandardeihin (esimerkiksi kompendiaaliset monografiat tai valmistajan laatuvaatimukset);
 - d) mukana olevat liuottimet käyttökuntoon saattamista varten;
 - e) lääkemuodon ja sen mukana mahdollisesti toimitettavien välineiden ja käyttökuntoon saattamista varten tarkoitettujen liuottimien säilytysastian ja sen sulkimen tyyppi, soveltuvin osin. Jos välinettä ei toimiteta biologisen eläinlääkkeen mukana, välineestä on annettava tarvittavat tiedot.
- 2) Kaikkien eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden ja apuaineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on, kyseisen lääkemuodon mukaan, tarpeen määrittää jokaisen vaikuttavan aineen ja apuaineen massa tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, massa- tai tilavuusyksikköä kohden.
- 3) Mahdollisuuksien mukaan on ilmoitettava biologinen aktiivisuus massa- tai tilavuusyksikköä kohden. Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määriteltä, on sitä käytettävä, ellei muu ole perusteltua. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määriteltä, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteisen tiedon aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuviissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.
- 4) Biologisten eläinlääkkeiden ainesosien kuvauksessa käytettävillä ”tavanomaisilla käsitteillä” tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:
- a) Euroopan farmakopeassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tällaisille aineille ja jonka yhteydessä viitataan kyseiseen farmakopeaan;

▼ **M1**

- b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineet, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;
- c) väriaineiden osalta direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.

IIIa.2A2 Lääkekehitys

Muiden muassa seuraavista on toimitettava selvitys:

- a) koostumuksen ja ainesosien valinta erityisesti suhteessa niiden aiottuihin käyttötarkoituksiin ja pitoisuuksiin;
- b) säilytysaineen sisällyttäminen koostumukseen on perusteltava;
- c) sisäpakkaus sekä säilytysastian ja sen sulkemismekanismen soveltuvuus lopputuotteen säilytykseen ja käyttöön. Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoitavat valmisteet;
- d) mikrobiologiset ominaisuudet (mikrobiologinen puhtaus ja antimikrobinen aktiivisuus) ja käyttöohjeet;
- e) mahdollinen muu pakkaus, ulkopakkaus tapauksen mukaan;
- f) ehdotetut pakkauskoot suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin;
- g) koostumuksen mahdolliset ylimäärät, joilla varmistetaan vähimmäisvoimakkuus kestoajan lopussa, perusteluineen;
- h) vaikuttavan aineen ja lopputuotteen valmistusprosessin valinta;
- i) kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien erien valmistusprosessien ja myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin välisiä eroja on tarkasteltava;
- j) jos lopputuotteen mukana on annostelulaite, annosten tarkkuus on osoitettava;
- k) jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.
- l) Tämä selvitys on perusteltava lääkekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tutkimustuloksilla.

▼ **M1****IIIa.2A3 Karakterisointi****IIIa.2A3.1 Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen**

- 1) Bioteknologisen tai biologisen aineen karakterisointi (johon sisältyy fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien, biologisen aktiivisuuden, immunokemiallisten ominaisuuksien, puhtauden ja epäpuhtauksien määrittäminen) asianmukaisilla tekniikoilla on tarpeen sopivien laatuvaatimusten määrittämiseksi. Viittausta ainoastaan kirjallisuusdataan ei voida hyväksyä, ellei muu ole vastaavista molekyyleistä saadun aiemman tietämyksen pohjalta perusteltua sellaisten muutosten osalta, joihin ei liity turvallisuusriskiä. Asianmukainen karakterisointi on suoritettava kehitysvaiheessa ja tarvittaessa merkittävien prosessimuutosten jälkeen.
- 2) Kaikki saatavilla oleva merkityksellinen tieto primaarisesta, sekundaarisesta ja korkeamman tason rakenteesta, mukaan lukien translaation jälkeinen muuntuminen (esimerkiksi glykoformit) ja muut vaikuttavan aineen muutokset toimitetaan.
- 3) On annettava yksityiskohtaiset tiedot biologisesta aktiivisuudesta (eli tuotteen erityisestä kyvystä saavuttaa määritelty biologinen vaikutus). Biologinen aktiivisuus on tavallisesti määritettävä tai arvioitava asianmukaisella, luotettavalla ja pätevällä menetelmällä. Tällaisen määrittämyksen puuttuminen on perusteltava. On selvää, että karakterisointidata lisääntyy kehitystyön aikana.
- 4) Karakterisoinnissa käytettävien menetelmien valinta ja niiden soveltuvuus on perusteltava.

IIIa.2A3.2 Epäpuhtaudet

- 1) Prosessiin liittyvät epäpuhtaudet (esimerkiksi isäntäsolun proteiinit, isäntäsolun DNA, soluviljelyainejäämät, kolonnin uutteet) ja valmisteisiin liittyvät epäpuhtaudet (esimerkiksi prekursorit, pilkkoutuneet muodot, hajoamistuotteet, aggregaatit) on käsiteltävä. Epäpuhtauksia koskevat määrälliset tiedot on toimitettava, mukaan lukien suurimman annoksen enimmäismäärä. Tiettyjen prosessiin liittyvien epäpuhtauksien (esimerkiksi vaahdonestoaineiden) osalta puhdistuman arviointi voi olla perusteltua.
- 2) Jos tietyistä epäpuhtauksista toimitetaan ainoastaan laadulliset tiedot, tämä on perusteltava.

IIIa.2B Valmistusmenetelmän kuvaus

- 1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta.
- 2) Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä ehdotetut valmistukseen, testaukseen ja erän myyntiin vaivauttamiseen käytettävät tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.
- 3) Valmistusprosessin kuvauksen on sisällettävä vähintään seuraavat asiat:
 - a) valmistuksen eri vaiheet, mukaan lukien vaikuttavan aineen valmistus ja kuvaus puhdistusvaiheista;

▼ **M1**

- b) prosessikaavio kaikista peräkkäisistä vaiheista on esitettävä, jotta voidaan arvioida valmistusmenettelyn toistettavuus ja lopputuotteen liittyvien haittavaikutusten, kuten mikrobiologisen kontaminaation, riski;
 - c) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varoitoimista lopputuote-erien homogeenisuuden ja yhdenmukaisuuden varmistamiseksi. On toimitettava tiedot siitä, miten erä määritellään, sekä ehdotetuista kaupallisista eräko'oista;
 - d) luettelo kaikista aineista niissä tuotantovaiheissa, joissa niitä käytetään, myös aineista, joita ei saada talteen valmistuksen aikana;
 - e) yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta kaikkien siihen käytettyjen aineiden määristä, sekä esimerkki edustavasta tuotantoerästä;
 - f) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan, ja hyväksymiskriteerit;
 - g) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisistä menettelyistä.
- 4) Valmistusprosessin kriittisistä vaiheista tai kriittisistä määrittämisistä on toimitettava validointi- ja/tai arviointitutkimusten kuvaus, asiakirjat ja tulokset (esimerkiksi sterilointiprosessin tai aseptisen käsittelyn tai täytön validointi), ja koko tuotantoprosessin validointi on osoitettava toimittamalla tulokset kolmesta peräkkäisestä erästä, jotka on tuotettu kuvattua menetelmää käyttäen.

IIIa.2C Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus

- 1) Tässä kohdassa ”lähtöaineilla” tarkoitetaan kaikkia biologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia, vaikuttavat aineet mukaan lukien. Vaikuttavien aineiden tuotantoon käytettävä elatusaine katsotaan yhdeksi lähtöaineeksi.
- 2) Laadullinen ja määrällinen koostumus on esitettävä siinä määrin kuin viranomaiset pitävät tätä tietoa merkityksellisenä lopputuotteen laadun ja mahdollisten riskien kannalta.
- 3) Jos kyseisten elatusaineiden valmistuksessa on käytetty eläinperäisiä aineksia, on ilmoitettava käytetty eläinlaji ja kudos ja on osoitettava, että ne ovat Euroopan farmakopean asiaa koskevien monografioiden, myös yleismonografioiden ja yleisten lukujen, mukaisia.
- 4) Hakijan on toimitettava asiakirjat sen osoittamiseksi, että lähtöaineet, mukaan lukien viljelmän aineet, soluviljelmät, seerumierät ja muu aines, joka on peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, sekä kyseisen eläinlääkkeen valmistus ovat asiakirjan ”Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä

▼ **M1**

tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi” vaatimusten sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian vaatimusten mukaiset.

- 5) EDQM:n myöntämää CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.
- 6) Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, lähtöaineiden kaikkien erien laadunvarmistuskokeita koskevat tiedot ja kunkin käytetyn ainesosan yhtä erää koskevat tulokset. Nämä asiakirjat on toimitettava seuraavien säännösten mukaisesti.
- 7) Lähtöaineista on esitettävä analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltyjen laatuvaatimusten noudattaminen.
- 8) Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 2009/35/EY vaatimukset.
- 9) Antibioottien käytön tuotannossa sekä säilytysaineiden on oltava Euroopan farmakopean mukaisia.
- 10) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset tueksi esitettyihin kliinisiin ja eikliinisiin turvallisuustietoihin. Edellä olevan II.2C2 osan 3 ja 4 kohdassa tarkoitetut selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

IIIa.2C1 **Farmakopeissa mainitut lähtöaineet**

- 1) Euroopan farmakopean monografioita on sovellettava kaikkiin siinä mainittuihin lähtöaineisiin, ellei asianmukaisia perusteluja toimiteta.
- 2) Muiden aineiden osalta jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta lääkkeiltä oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.
- 3) Analyysimenetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.
- 4) Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat rutiinitestit. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita tehdään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.
- 5) Jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset tai muut määräykset eivät mahdollisesti riitä varmistamaan aineen laatua, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää myyntiluvan hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia. Kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille on ilmoitettava näistä väitetyistä puutteista.

▼ **M1****IIIa.2C2 Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa****IIIa.2C2.1 Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

- 1) Jos eläinlääkkeen valmistuksessa käytetään sellaisia lähdemateriaaleja kuin mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäistä solukkoa tai kudoksia, ihmis- tai eläinperäisiä soluja tai nesteitä (veri mukaan luettuna) tai bioteknologisia solurakenteita, on lähtöaineiden alkuperä, maantieteellinen alue mukaan lukien, ja tausta kuvattava ja osoitettava asiakirjalla. Tuotannossa käytettävien eläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila on ilmoitettava ja määritettyjä lähdemateriaalisuosia on käytettävä.
- 2) Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai viruksia) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti viljelmän aineiden osalta, soluviljelmät ja seerumiseokset mukaan luettuina, sekä mahdollisuuksien mukaan niiden lähdemateriaalien osalta, joista ne on saatu.
- 3) Kaikista missä tahansa valmistuksen vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietoihin on sisällyttävä valmistusstrategia, puhdistus- ja inaktivoitimenettelyt ja niiden validointi sekä kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tarkoituksena on varmistaa lopputuotteen laatu, turvallisuus ja erien keskinäinen yhdenmukaisuus, sekä yksityiskohtaiset tiedot kullekin aine-erälle mahdollisesti tehdyistä kontaminaatiotesteistä. Kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.
- 4) Käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä lähtöaineita on kuvattava toimenpiteet, joilla varmistetaan, ettei vierasaineita esiinny. Jos vierasaineita havaitaan tai epäillään niiden esiintymistä, kyseinen aine on hävitettävä tai käsiteltävä validoidulla käsittelyllä esiintymisriskin pienentämiseksi. Jos käsittelyn jälkeen havaitaan vierasaineita tai epäillään niiden esiintymistä, kyseistä ainetta saa käyttää ainoastaan, jos tuotteen jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen; vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen on osoitettava.
- 5) Soluviljelmiä käytettäessä on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.
- 6) Muuntogeenisten lähtöaineiden osalta näiden tietojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, kuten kuvaus lähtösoluista tai lähtösolukannoista, ilmentämisvektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promoottorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tosiasiallisesti sijoitetun DNA- tai RNA-sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidisekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoituvat geenit, koptoiden määrä ja geneettinen pysyvyys.
- 7) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden osalta laatua koskevaan hakemuksen osaan on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY mukaisesti vaaditut asiakirjat.

▼ **M1**

- 8) Kokeissa käytettävistä biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

IIIa.2C.2 Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

- 1) Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:
- a) lähtöaineen nimi, joka täyttää IIIa.2A1 osan 4 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit;
 - b) lähtöaineen kuvaus, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa;
 - c) lähtöaineen tehtävä;
 - d) tunnistusmenetelmät;
 - e) kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.

IIIa.2D Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit

- 1) Asiakirja-aineiston on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot valmistuksen välivaiheissa tehdyistä valvontatesteistä, joiden tarkoituksena on varmistaa valmistusprosessin ja lopullisen tuotteen yhdenmukaisuus. Kullekin valvontatestille on vahvistettava raja-arvot, ja analyysimenetelmät on kuvattava. Valvontatestien validointi on esitettävä, ellei muu ole perusteltua.
- 2) Vaikuttavan aineen erien laatuvaatimuksissa on määriteltävä hyväksymiskriteerit sekä kokeet vaikuttavan aineen laadun riittävään valvontaan. Mukana on oltava biologista aktiivisuutta mittaava koe, ellei muu ole perusteltua. Epäpuhtauksille on asetettava ylärajat, joissa otetaan huomioon turvallisuuskohdat. Vaikuttavan aineen mikrobiologinen laatu on täsmennettävä. Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai viruksia) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti.
- 3) Direktiivin 2010/63/EU ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

IIIa.2E Lopputuotteen valvontatestit**IIIa.2E1 Lopputuotteen laatuvaatimukset**

Lopputuotteen analyysimenetelmät on kaikkien kokeiden osalta kuvattava laadunarviointia varten riittävän yksityiskohtaisesti.

▼ **M1**

Jos sopivat monografiat ovat olemassa ja käytetään muita kuin Euroopan farmakopean monografiassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean monografiassa esitettyjä testausmenettelyjä tai rajoja, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi kyseistä lääkemuotoa koskevat farmakopean laatuvaatimukset, jos tutkiminen suoritettaisiin kyseisten monografioiden mukaan. Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustaville näytteille. Tapauksen mukaan on ilmoitettava, kuinka usein koe tehdään pakkaamattomalle lopputuotteelle, ei siitä valmistetulle erälle tai erille. Niiden kokeiden toistumistiheys, joita ei suoriteta rutiininomaisesti, on perusteltava. Myyntiin vapauttamisen hyväksymiskriteerit on ilmoitettava ja perusteltava. Lopputuotteelle tehtävien valvontatestien validointi on esitettävä.

Epäpuhtauksille on asetettava ylärajat, joissa otetaan huomioon turvallisuuskohdat.

IIIa.2E2 **Myyntiin vapauttamistestien menetelmäkuvaukset ja validointi**

1) Yleiset ominaisuudet

Yleisiä ominaisuuksia koskevat kokeet liittyvät tapauksen mukaan lopputuotteen ulkonäköön tai fysikaalisiin tai kemiallisiin kokeisiin, joilla mitataan esimerkiksi pH-arvoa tai osmolaliteettia. Hakijan on määriteltävä jokaisen ominaisuuden osalta laatuvaatimukset ja asianmukaiset luottamusvälit kussakin eri tapauksessa.

2) Tunnistus- ja voimakkuuskoe

Tarvittaessa on suoritettava erityinen vaikuttavan aineen tunnistuskoe. Tunnistuskoe voidaan soveltuviissa tapauksissa yhdistää voimakkuuskokeeseen.

Sen osoittamiseksi, että kullakin erällä on asianmukainen voimakkuus, jolla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja teho, on mitattava vaikuttavan aineen aktiivisuus tai määritettävä sen pitoisuus tai tehtävä koe, jolla mitataan vaikuttavan aineen toimintaa (biologista aktiivisuutta tai toiminnallista vaikutusta), joka liittyy asiaankuuluviin biologisiin ominaisuuksiin.

Biologinen määrittäminen on pakollinen silloin, kun fysikaalis-kemiallisilla menetelmillä ei saada riittävästi tietoa valmisteen laadusta. Tällaiseen määrittämiseen on aina kun mahdollista sisällyttävä referenssimateriaali ja tilastoanalyysi, jotka mahdollistavat luottamusvälien laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne tehdä valmistusprosessin niin myöhäisessä välivaiheessa kuin mahdollista.

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

3) Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määrittäminen

Tarpeen mukaan apuaineelle tai apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet. Ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset säilytysaineille. Ylärajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Soveltuviissa tapauksissa on adjuvantin ja sen ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa tarkistettava, ellei muu ole perusteltua.

▼ **M1**

4) Steriiliys- ja puhtauskokeet

Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai endotoksiineja, tapauksen mukaan) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti. Biologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaan on suoritettava tarpeelliset kokeet sen osoittamiseksi, ettei muiden aineiden aiheuttamaa kontaminaatiota esiinny. Jos kullekin erälle tehdään rutiininomaisesti vähemmän kokeita kuin asianomaisessa Euroopan farmakopeassa edellytetään, tehdyt kokeet ovat monografian noudattamisen kannalta kriittisiä. On toimitettava todisteet siitä, että biologinen eläinlääke täyttäisi vaatimukset, jos se testattaisiin kokonaisuudessaan monografian mukaisesti.

5) Jäännöskosteus

Jokaisen kylmäkuivatun valmiste- tai tablettierän jäännöskosteus on tutkittava.

6) Täyttömäärä

Oikean täyttömäärän osoittamiseksi on suoritettava asianmukaiset kokeet.

IIIa.2E3 **Referenssistandardit tai -materiaalit**

Tiedot referenssimateriaalin määrittämisessä käytetystä valmistusprosessista on toimitettava. Jos lääkekehityksen aikana jossain kokeessa on käytetty useampaa kuin yhtä referenssistandardia, on toimitettava kvalifiointihistorian tiedot, joissa kuvataan standardien välinen suhde.

Jos käytetään muita kuin Euroopan farmakopeassa mainittuja viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

IIIa.2F **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**IIIa.2F1 **Vaikuttava aine**

Jotta voidaan varmistaa vaikuttavan aineen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä, ja osoittaa, että tuote on laatuvaatimustietojen mukainen, on toimitettava edustavia eriä koskevat tiedot.

IIIa.2F2 **Lopputuote**

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava rutiinituotannon kannalta edustava kolmen peräkkäisen erän täydellinen tuotantosunnitelma.

IIIa.2G **Säilyvyyskokeet**

1) Säilyvyyskokeilla tutkitaan vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyyttä, mukaan lukien soveltuvin osin myös liuottimet. Jos vaikuttavia aineita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto määritettävä säilyvyystietojen perusteella joko testamalla kyseiset vaikuttavat aineet tai testaamalla lopputuote asianmukaisesti.

▼ **M1**

- 2) Hakijan on esitettävä kuvaus tehdyistä kokeista, joilla perustellaan kestoajaa, suositellut säilytysolosuhteet ja ehdotetut laatuvaatimukset kestoajan lopussa. Näiden kokeiden on aina oltava reaaliaikatuksia, ja ne on tehtävä vähintään kolmesta edustavasta erästä, jotka on tuotettu kuvattun prosessin mukaisesti, ja valmisteista, joita on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin kokeisiin kuuluvat muiden muassa biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet, joita tehdään lopputuotteelle säännöllisin väliajoin sen väitettyn kestoajan päättymiseen asti.
- 3) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kestoajaa kaikissa ehdotetuissa säilytysolosuhteissa. Säilyvyystutkimuksen tulokset on otettava huomioon määriteltäessä asianmukainen formulointi ja myyntiin vapauttamiseen liittyvät laatuvaatimukset sen varmistamiseksi, että valmiste säilyy väitety kestoajan.
- 4) Rehussa annettavista valmisteista on soveltuvin osin ilmoitettava tiedot valmisteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa, kun sekoitus tapahtuu suositeltujen ohjeiden mukaisesti.
- 5) Jos lopputuote on saatettava käyttökuntoon ennen sen antamista tai se annetaan juomavedessä, on käyttöohjeiden mukaisesti käyttökuntoon saatetun valmisteen ehdotettua kestoajaa koskevat tiedot ilmoitettava. Käyttökuntoon saatetun valmisteen esitettyä kestoajaa tukevat tiedot on toimitettava.
- 6) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoajaa, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset laatuvaatimukset on määritettävä.
- 7) Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava kyseiset tuotteet ja mainittava käytetyt tunnistamismenetelmät ja testausmenettelyt.
- 8) Yhdistelmä lääkkeistä saatuja säilyvyystietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta, jos tämä on asianmukaisesti perusteltu.
- 9) Mahdollisen säilytysainejärjestelmän teho on osoitettava. Saman valmistajan muissa samankaltaisissa biologisissa eläinlääkkeissä olevien säilytysaineiden tehoa koskevat tiedot saattavat riittää.

IIIa.2H **Muut tiedot**

Biologisen eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly IIIa.2–IIIa.2G osaan, voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon.

IIIa.3. **3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**

- 1) Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:
 - a) jäljennös tutkimussuunnitelmasta;
 - b) tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä;

▼ **M1**

- c) kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista;
 - d) koejärjestelyn kuvaus ja perustelut;
 - e) riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta;
 - f) tarvittaessa tulosten tilastoanalyysi;
 - g) tulosten tarkastelu ja kommentit annoksesta, joka aiheuttaa havaittavan vaikutuksen, ja annoksesta, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta, sekä kaikki epätavalliset havainnot;
 - h) laboratorion nimi;
 - i) tutkimusjohtajan nimi;
 - j) allekirjoitus ja päiväys;
 - k) tutkimuksen suorituspaikka ja ajanjakso, jonka kuluessa tutkimus suoritettiin;
 - l) lyhenteiden ja koodien selitykset riippumatta siitä, ovatko ne kansainvälisesti hyväksytyjä;
 - m) matemaattisten ja tilastollisten menetelmien kuvaus.
- 2) Julkaistut tutkimukset voidaan hyväksyä, jos ne sisältävät riittävän määrän riittävän yksityiskohtaisia tietoja riippumattoman arvioinnin tekemiseksi. Koemenetelmät on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että ne voidaan toistaa, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Päteviksi asiakirjoiksi ei hyväksytä tiivistelmiä tutkimuksista, joista ei ole saatavilla yksityiskohtaisia raportteja. Tiettyjen turvallisuusvaatimusten huomioon ottamiseksi voidaan viitata eurooppalaisiin julkisiin jäämien enimmäismäärien arviointiraportteihin (EPMAR), kun aine on aiemmin arvioitu jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi. EPMAR:eihin viitattaessa ei ole tarpeen toimittaa tutkimuksia, jotka on jo arvioitu osana jäämien enimmäismäärien arviointia, vaan ainoastaan uudet tutkimukset, joita ei ollut saatavilla jäämien enimmäismääriä arvioitaessa, on toimitettava. Jos altistumisreitti (esimerkiksi käyttäjän osalta) ei ole sama kuin asetuksen (EU) 2018/78 mukaisesti käytetty reitti, uudet tutkimukset saattavat olla tarpeen.

IIIa.3A Turvallisuustutkimukset

- 1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:
- a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja sellaiset vaaralliset tai ei-toivotut vaikutukset kohde-eläinlajeille, joita voi esiintyä käytössä valmistetta ehdotetulla tavalla;
 - b) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
 - c) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

▼ M1

- 2) Kun huolta aiheuttavat jäämät koostuvat kanta-aineen metaboliiteista, voi joissakin tapauksissa olla tarpeellista tutkia kyseiset metaboliitit.
- 3) Apuainetta, jota käytetään eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai jolla on uusi antotapa, on kohdeltava samalla tavalla kuin vaikuttavaa ainetta.
- 4) Kaikkia IIIa.3A osassa lueteltuja kohtia on käsiteltävä. Valmisteen luonteesta riippuen tietyt kohdat eivät välttämättä ole merkityksellisiä, ja tutkimukset voidaan perustelluissa tapauksissa jättää pois.

IIIa.3A1 Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot

- a) kansainvälinen yleisnimi (INN);
- b) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi;
- c) Chemical Abstracts Service (CAS) -numero;
- d) terapeutinen, farmakologinen ja kemiallinen luokittelu;
- e) synonyymit ja lyhenteet;
- f) rakennekaava;
- g) molekyylikaava;
- h) molekyyli massa;
- i) epäpuhtausaste;
- j) epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus;
- k) fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus:
- l) liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin käyttäen yksikköä g/l ja maininta lämpötilasta;
- m) valon taittuminen, optinen rotaatio jne.;
- n) valmisteen formulaatio.

IIIa.3A2 Farmakologia

- 1) Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettyä mekanismeja, joilla eläinlääke saa aikaan terapeuttiset vaikutuksensa, ja siksi kohde-eläinlajeilla ja tapauksen mukaan muilla kuin kohde-eläinlajeilla suoritettavat farmakologiset tutkimukset on sisällytettävä aineistoon. Tapauksen mukaan voidaan viitata asiakirja-aineiston 4 osassa toimitettuihin tutkimuksiin.
- 2) Farmakologiset tutkimukset voivat auttaa ymmärtämään myös toksikologisia ilmiöitä. Jos eläinlääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiin saamiseksi tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon eläinlääkkeen turvallisuutta arvioitaessa.

▼ **M1**

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

IIIa.3A2.1 Farmakodynamiikka

Vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismia koskevat tiedot on toimitettava, samoin kuin tiedot primaarisista ja sekundaarisista farmakodynaamisista vaikutuksista. Nämä tiedot voivat auttaa ymmärtämään eläintutkimuksissa esiintyviä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset tiedot terapeuttiseen vaikutukseen liittyvistä farmakodynaamisista ominaisuuksista on esitettävä asiakirja-aineiston 4A osassa.

IIIa.3A2.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien käyttäytymisestä koe-eläimissä on toimitettava tiedot, jotka kattavat imeytymisen, jakautumisen, metaboloitumisen ja erittymisen (ADME). Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen on liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin.

IIIa.3A3 Toksikologia

- 1) Toksikologiaa koskevien asiakirjojen on oltava yleistä lähestymistapaa testaukseen koskevien lääkeviraston julkaisemien ohjeiden ja tietyistä tutkimuksista annettujen ohjeiden mukaiset. Nämä ohjeet kattavat toksikologiset tiedot, joita tarvitaan käyttäjäturvallisuuden vahvistamiseksi, sekä kohde-eläimiin ja ympäristöön kohdistuvien haittavaikutusten arvioimiseksi.
- 2) Toksisuustutkimukset on suoritettava vaikuttavilla aineilla, ei formuloidulla valmisteella, ellei nimenomaisesti toisin vaadita.
- 3) Eläinkokeet on tehtävä vakiintuneilla koe-eläinkannoilla, joista on saatavilla (mielellään) aiempia tietoja.

IIIa.3A3.1 Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuutta koskevia tutkimuksia voidaan käyttää ennakkoimaan

- a) akuutin yliannoksen mahdollisia vaikutuksia kohde-eläinlajeissa;
- b) ihmisille vahingossa tapahtuneen annon mahdollisia vaikutuksia;
- c) annoksia, joita voidaan käyttää toistetun annoksen tutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on tuotava esiin aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkamiseen ja lievenemiseen kuuluva aika.

Suoritettavat tutkimukset valitaan siten, että saadaan tietoja käyttäjäturvallisuudesta; esimerkiksi jos voidaan olettaa, että käyttäjä altistuu merkittävästi eläinlääkkeelle sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä altistumisreitit tutkittava.

▼ **M1****IIIa.3A3.2 Toistetun annoksen toksisuus**

Toistetun annoksen toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva antaminen aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Yhdellä koe-eläinlajilla tehty toistetun annoksen toksisuustutkimus on tavallisesti riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Antotiheys ja antoreitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että otetaan huomioon se, miten valmistetta ehdotetaan kliinisesti käytettäväksi, ja/tai käyttäjän altistuminen. Hakijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

IIIa.3A3.3 Kohde-eläinlajien sietokyky

On esitettävä tiivistelmä mahdollisista huonon siedettävyyden merkeistä, jotka on havaittu kohde-eläinlajeissa yleensä lopullisella formulaatiolla IIIa.4A4 osan (kohde-eläinturvallisuus) vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja rodut on ilmoitettava. Lisäksi on toimitettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista. Täydelliset raportit näistä tutkimuksista on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

IIIa.3A3.4 Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

1) Tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen

Siitoseläimille tarkoitettujen valmisteiden osalta on toimitettava VICH GL43 -ohjeiden mukaiset lisääntymisturvallisuutta koskevat tutkimukset. Koe-eläimillä ei odoteta tehtävän lisääntymistoksisuustutkimuksia käyttäjään kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

2) Kehitystoksisuustutkimus

Vaikutusten arvioimiseksi kohde-eläinlajeilla kehitystoksisuustutkimuksia ei vaadita valmisteilta, jotka on tarkoitettu ainoastaan muille kuin siitoseläimille. Muiden valmisteiden osalta on tehtävä kehitystoksisuustutkimus vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji.

Käyttäjäturvallisuuden arvioimiseksi on suoritettava vahvistettuihin ohjeisiin (mukaan lukien VICH GL32 -ohjeet ja OECD:n kokeet) perustuvien vakiomuotoisten kokeiden mukaiset kehitystoksisuuskokeet kaikissa tapauksissa, joissa käyttäjien voidaan odottaa altistuvan merkittävästi.

IIIa.3A3.5 Genotoksisuus

Genotoksista potentiaalia koskevia kokeita on tehtävä, ellei muu ole perusteltua, jotta voidaan osoittaa muutokset, jotka aine voi aiheuttaa solujen geeniaineksessa. Kaikki aineet, joita on tarkoitus käyttää ensimmäistä kertaa eläinlääkkeessä, on arvioitava mahdollisten genotoksisten ominaisuuksien varalta.

▼ M1

Vaikuttavilla aineilla on yleensä tehtävä genotoksisuuden vakiokokeet vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL23 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

IIIa.3A3.6 Karsinogeenisuus

Päätös karsinogeenisuuskokeiden tarpeellisuudesta tehdään sellaisten genotoksisuuskokeiden tulosten, rakenne-aktiivisuussuhteen ja toistetun annoksen toksisuuskokeiden löydösten perusteella, jotka saattavat osoittaa hyper- tai neoplastisten muutosten olevan mahdollisia.

Toksisuusmekanismin kaikki tunnetut lajispesifisyydet on otettava huomioon samoin kuin erot koe-eläinlajien, kohde-eläinlajien ja ihmisen aineenvaihdunnan välillä.

Karsinogeenisuuskokeet on tehtävä vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL28 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

IIIa.3A3.7 Poikkeukset

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

- a) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläin altistuu eläinlääkkeelle suun kautta, tai
- b) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläinlääkkeen käyttäjä altistuu suun kautta.

IIIa.3A4 Muut vaatimukset**IIIa.3A4.1 Erityistutkimukset**

Tiettyjen aineryhmien osalta tai jos eläimillä tehdyissä toistetun annoksen tutkimuksissa havaittuihin vaikutuksiin kuuluu muutoksia, jotka viittaavat esimerkiksi immunogeenisuuteen, immunotoksisuuteen, neurotoksisuuteen tai endokriinisiin häiriöihin, on edellytettävä lisäkokeita, esimerkiksi herkistymistutkimuksia tai viivästyneen neurotoksisuuden tutkimuksia. Valmisteen luonteen mukaan voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toksisen vaikutuksen tai ärsytyspotentiaalın taustalla olevan mekanismin arvioimiseksi.

Valmisteista, joita saattaa joutua iholle ja silmiin, on toimitettava ärsytys- ja herkistymistutkimukset. Nämä tutkimukset suoritetaan tavallisesti lopullisella formulaatiolla.

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

▼ **M1****IIIa.3A4.2 Havainnot ihmisissä**

On toimitettava tiedot siitä, käytetäänkö eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita lääkkeinä ihmisten hoidossa. Jos näin on, kaikista ihmisillä havaituista vaikutuksista (myös haittavaikutuksista) ja niiden syistä on laadittava kooste julkaistujen tutkimusten perusteella, siltä osin kuin vaikutukset voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen turvallisuuden arvioinnin kannalta. Jos eläinlääkkeen ainesosia ei käytetä tai niitä ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa turvallisuussyistä, syyt on ilmoitettava, jos ne ovat julkisesti saatavilla.

IIIa.3A4.3 Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä

Tässä kohdassa mainitut tietovaatimukset liittyvät antibakteerisiin aineisiin, eikä niitä välttämättä voida soveltaa muuntotyypisiin mikrobilääkkeisiin (eli virus-, sienitauti- ja alkueläinlääkkeisiin). Kun on kyse muista kuin antibakteerisista aineista, joiden osalta mikrobilääkeresistenssin esiintyminen on hyvin tiedossa, samoja vaatimuksia voidaan noudattaa soveltuvin osin.

Tiedot sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden mahdollisesta ilmaantumisesta, joilla on merkitystä ihmisten terveydelle ja jotka liittyvät eläinlääkkeiden käyttöön, tulee toimittaa. Tällaisen resistenssin kehitymis- ja valikoitumismekanismi on erityisen tärkeä. Tarvittaessa on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

Valmisteen kliinisen käytön kannalta merkityksellisiä resistenssitietoja on käsiteltävä IIIa.4A2 osan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus IIIa.4A2 osassa esitettyihin tietoihin.

- 1) Elintarviketuotantoeläinten osalta riskinarvioinnissa on käsiteltävä seuraavia seikkoja:
 - a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen (zoonootiset ja/tai kommensaalibakteerit) ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä (vaaran tunnistaminen);
 - b) todennäköisyys, että kohde-eläinlajista aiheutuu tunnistettuja vaaroja tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käytön seurauksena;
 - c) todennäköisyys, että ihminen altistuu tunnistetuille vaaroille myöhemmin elintarvikkeiden tai suoran kontaktin kautta, ja sen seuraukset (haitalliset terveysvaikutukset) ihmisen terveydelle. Ohjeita on saatavilla VICH GL27:ssä ja EU:n ohjeistoissa.
- 2) Seuraeläinten osalta ihmisten terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvan riskin tarkastelussa on käsiteltävä seuraavia seikkoja:
 - a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä;

▼ **M1**

- b) arvio kohde-eläinlajeissa olevien zoonoottisten ja kommensaalibakteerien altistumisesta tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käyttötavan perusteella;
 - c) ihmisten myöhemmän mikrobilääkeresistenssille altistumisen tarkastelu ja siitä ihmisten terveydelle aiheutuvat seuraukset.
- 3) Ympäristössä esiintyvää mikrobilääkeresistenssiä on käsiteltävä.

IIIa.3A5 Käyttäjäturvallisuus

Käyttäjäturvallisuutta koskevassa jaksossa arvioidaan IIIa.3A–IIIa.3A4 osassa havaitut vaikutukset, jotka liittyvät siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

Käyttäjäturvallisuutta on käsiteltävä eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti.

IIIa.3A6 Ympäristöriskien arviointi**IIIa.3A6.1 Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä muuntogeenisiä organismeja tai koostu niistä**

- 1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla määritetään myös varoitimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.
- 2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Tiedoissa on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu valmisteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:
- a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;
 - b) antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;
 - c) mahdollisuus, että hoidetut eläimet erittävät ympäristöön valmistetta, sen vaikuttavia aineita tai niiden merkityksellisiä metaboliitteja; niiden pysyvyys tällaisissa eritteissä;
 - d) käyttämättömien eläinlääkkeiden tai muiden valmistejätteiden hävittäminen.
- 3) Toisessa vaiheessa on suoritettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia valmisteen käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. On otettava huomioon, missä määrin ympäristö altistuu valmisteelle, sekä tiedot, jotka koskevat asianomaisten aineiden, metaboliittien mukaan lukien, fysikaalisia tai kemiallisia, farmakologisia ja/tai toksikologisia ominaisuuksia tunnistetun riskin tapauksessa ja jotka on saatu tässä asetuksessa vaadittujen muiden kokeiden ja tutkimusten aikana.

▼ **M1**

Elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen valmisteiden osalta hitaasti hajoavat, biokertyvät ja myrkylliset aineet (PBT) tai erittäin hitaasti hajoavat ja erittäin voimakkaasti biokertyvät aineet (vPvB) on luokiteltava Reach-asetuksen liitteessä XIII vahvistettujen kriteerien mukaisesti ja arvioitava lääkeviraston julkaisemien, eläinlääkkeiden sisältämien PBT- ja vPvB-aineiden arviointia koskevien ohjeiden mukaisesti.

IIIa.3A6.2 Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi

- 1) Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden tapauksessa hakemukseen on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa ja C osassa vaaditut asiakirjat.
- 2) Mahdolliset ihmisten terveyteen ja ympäristöön kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka voivat ilmetä muuntogeenisistä organismeista muihin organismeihin tapahtuvan geenisiirron välityksellä tai joita voi aiheutua geenimuunnoksista, on arvioitava tarkasti ja tapauskohtaisesti. Tällaisen ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on tunnistaa ja arvioida muuntogeenisten organismien mahdolliset suorat ja välilliset, välittömästi tai viipeellä ilmenevät haitalliset vaikutukset ihmisten terveyteen ja ympäristöön (kasvit ja eläimet mukaan lukien), ja se on tehtävä direktiivin 2001/18/EY liitteessä II säädettyjen periaatteiden mukaisesti.

IIIa.3B Jäämätutkimukset

- 1) Tässä kohdassa sovelletaan asetuksen (EY) N:o 470/2009 määritelmiä.
- 2) Hoidetuista eläimistä peräisin olevissa syötävissä kudoksissa tai muniassa, maidossa ja hunajassa (vahassa, soveltuvin osin) olevien jäämien poistumista tutkimalla on tarkoitus määrittää, missä olosuhteissa ja missä määrin jäämät saattavat pysyä kyseisistä eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa. Lisäksi tutkimukset mahdollistavat varoajan määrittämisen.
- 3) Kun kyseessä ovat elintarviketuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevista asiakirjoista käytävä ilmi,
 - a) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät hoidettujen eläinten syötävissä kudoksissa tai hoidetuista eläimistä saadussa maidossa, muniassa ja/tai hunajassa (vahassa, soveltuvin osin);
 - b) että sen estämiseksi, että hoidetuista eläimistä saatavista elintarvikkeista aiheutuisi riski kuluttajien terveydelle, on mahdollista asettaa todenmukaiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännössä tuotantoeläinten kasvatusolosuhteissa;
 - c) että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät ovat riittävän validoidut, jotta ne antavat tarvittavan takuun siitä, että toimitetut jäämätiedot soveltuvat varoajan asettamisen perusteeksi.

▼ M1**IIIa.3B1 Tuotteen tunnistustiedot**

On toimitettava seuraavat kokeissa käytettävien eläinlääkkeiden tunnistustiedot:

- a) koostumus;
- b) asianomaisten erien fysikaalisten ja kemiallisten (voimakkuus ja puhtaus) kokeiden tulokset;
- c) erän tunniste.

IIIa.3B2 Jäämien poistuminen

- 1) Tutkimusten, joilla mitataan jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimessä eläinlääkkeen viimeisen antokerran jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa tarvittavien varoaikojen määrittäminen sen varmistamiseksi, ettei hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka voisivat aiheuttaa vaaraa kuluttajille.
- 2) Eläinlääkkeen ainesosien jäämien enimmäismäärien nykytilanne asianomaisissa kohde-eläinlajeissa on ilmoitettava.
- 3) Jäämien määrä on määritettävä riittävän monena ajankohtana sen jälkeen, kun tutkimuseläimet ovat saaneet viimeisen annoksen eläinlääkettä. Nisäkkäillä ja linnuilla suoritettavat tutkimukset on tehtävä VICH GL48 -ohjeiden ja muiden asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Hunajan jäämätutkimukset on tehtävä VICH GL56 -ohjeiden mukaisesti ja vesieläinlajien jäämätutkimukset VICH GL57 -ohjeiden mukaisesti.
- 4) Perustelut ehdotetulle varoajalle on käsiteltävä arvioinnissa.

IIIa.3B3 Jäämiä koskeva analyysimenetelmä

- 1) Jäämien poistumista koskevien tutkimusten analyysimenetelmien ja näiden validoinnin on oltava VICH GL49 -ohjeiden mukaisia.
- 2) Ehdotetun analyysimenetelmän sopivuus on arvioitava hakemuksen jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella.

IIIa.4. *4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)***IIIa.4A Prekliiniset tutkimukset**

Prekliinisten tutkimusten tarkoituksena on tutkia valmisteiden kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa, ja niitä vaaditaan valmisteiden farmakologisen aktiivisuuden, farmakokineettisten ominaisuuksien, annoksen ja annosteluvälin, resistenssin (soveltuvien osien) ja kohde-eläinten sietokyvyn määrittämiseksi.

IIIa.4A1 Farmakologia**IIIa.4A1.1 Farmakodynamiikka**

- 1) Eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden farmakodynaamiset vaikutukset on kuvattava.

▼ **M1**

- 2) Vaikutustapa ja farmakologiset vaikutukset, joihin suositeltu käyttö käytännössä perustuu, on kuvattava asianmukaisesti, mukaan lukien mahdolliset toissijaiset vaikutukset. Yleisesti ottaen on tutkittava vaikutukset tärkeimpiin elintoihintoihin. Tulokset on esitettävä määrällisinä (käyttäen esimerkiksi annos-vastekäyriä ja/tai aika-vastekäyriä) ja, aina kun mahdollista, vaikutukseltaan hyvin tunnettuun aineeseen vertaamalla. Jos vaikuttavalla aineella ilmoitetaan olevan suurempi vaikutus, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkitsevää.
- 3) Valmisteen muiden ominaisuuksien (kuten antoreitti tai formulaatio) kaikki vaikutukset vaikuttavan aineen farmakologiseen aktiivisuuteen on tutkittava.
- 4) Koemenetelmät, elleivät ne ole vakiomenetelmiä, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja niiden validiteetti voidaan osoittaa. Kokeen tulokset on ilmaistava selkeästi, ja mahdollisten tilastollisten vertailujen tulokset on esitettävä.
- 5) Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, aineen toistuvasta antamisesta johtuvat vasteiden määrälliset muutokset on tutkittava.

IIIa.4A1.2 Farmakokinetiikka

- 1) Vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot vaaditaan eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa kohde-eläinlajilla koskevaa arviointia varten, etenkin jos kyseessä on uusi aine tai formulaatio.
- 2) Kohde-eläinlajilla tehtävien farmakokineettisten tutkimusten tavoitteet voidaan jakaa neljään pääalueeseen:
 - a) formulaation sisältämän vaikuttavan aineen farmakokineettisten perusominaisuuksien (imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen ja erittyminen) kuvaaminen;
 - b) anto-ohjelman, plasman ja kudosten pitoisuuden eri ajankohtina sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkiminen;
 - c) tapauksen mukaan eri kohde-eläinlajien farmakokineettisten parametrien vertailu ja sellaisten mahdollisten lajienvälisten erojen tutkiminen, joilla on vaikutusta eläinlääkkeen turvallisuuteen ja tehoon kohde-eläimillä;
 - d) tapauksen mukaan biologisen hyötyosuuden vertailu, jonka avulla voidaan tukea eri valmisteiden, lääkemuotojen, vahvuuksien tai antoreittien turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen yhdistelyä tai vertailla valmistuksessa tai koostumuksessa tapahtuneiden muutosten vaikutuksia, lopulliset ja pilottiformulaatiot mukaan lukien.
- 3) Kohde-eläinlajilla tehtäviä farmakokineettisiä tutkimuksia tarvitaan yleensä täydentämään farmakodynaamisia tutkimuksia turvallisen ja tehokkaan annosteluohjelman (antoreitti ja -paikka, annos, annosteluväli, antokertojen määrä jne.) laatimisen tueksi. Farmakokineettisiä lisätutkimuksia saatetaan tarvita annosteluohjelman laatimiseksi tiettyjen populaatiomuuttujien mukaisesti.

▼ **M1**

- 4) Jos farmakokineettisiä tutkimuksia on toimitettu asiakirja-aineiston 3 osan mukaisesti, niihin voidaan tehdä ristiviittaus.
- 5) Yhdistelmävalmisteiden osalta ks. IV jakso.

IIIa.4A2 Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä

- 1) Asiaankuuluvista biologisista eläinlääkkeistä (esimerkiksi aineista, joilla on antimikrobinen ja antiparasiittinen vaikutus) on toimitettava tiedot nykyisestä resistenssistä (tapauksen mukaan) ja mahdollisesta sellaisen resistenssin ilmaantumisesta, jolla on kliinistä merkitystä ilmoitetun käyttöaiheen kannalta kohde-eläinlajeilla. Mahdollisuuksien mukaan on esitettävä tiedot resistenssimekanismeista, resistenssin molekyyliogeneettisestä perustasta ja resistenssitekijöiden siirtymisnopeudesta. Tarvittaessa on esitettävä tiedot yhteis- ja ristiresistenssistä. Hakijan on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen liittyvän resistenssin kehittymistä kliinisesti merkityksellisissä organismeissa.
- 2) Ihmisiin kohdistuvien riskien kannalta merkityksellistä resistenssiä on tarkasteltava asiakirja-aineiston 3 osassa. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus asiakirja-aineiston 3 osassa esitettyihin tietoihin.

IIIa.4A3 Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen

- 1) On toimitettava asianmukaiset tiedot, joilla perustellaan ehdotettu annos, annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusinta-hoittoon.
- 2) Kenttäolosuhteissa tehdyistä tutkimuksista on toimitettava asiaankuuluvat tiedot kliinisiä tutkimuksia koskevan kohdan mukaisesti.

IIIa.4A4 Kohde-eläinlajien sietokyky

- 1) Eläinlääkkeen paikallinen ja systeeminen siedettävyyden on tutkittava kohde-eläinlajeilla. Kohde-eläinturvallisuutta koskevien tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antoreittejä käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa suurentamalla annosta ja/tai pidentämällä hoidon kesto.
- 2) Tutkimusraporteissa on annettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odotetuista farmakologisista vaikutuksista ja haittavaikutuksista. Kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset on suoritettava VICH:n ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Myös muista prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä julkaisuista saaduista asiaankuuluvista tiedoista voidaan saada lisätietoa turvallisuudesta kohde-eläinlajeille.

IIIa.4B Kliiniset lääketutkimukset**IIIa.4B1 Yleiset periaatteet**

- 1) Kliiniset lääketutkimukset on suunniteltava, suoritettava ja raportoitava ottaen huomioon VICH-ohjeet ja lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet. Unionin ulkopuolella suoritetuista kliinisistä lääketutkimuksista peräisin olevat tiedot voidaan ottaa huomioon myyntilupahakemuksen arvioinnissa ainoastaan, jos tiedot ovat unionin tilanteeseen verrattuna riittävän edustavia.

▼ **M1**

- 2) Kokeisiin perustuvat tiedot esimerkiksi pilottitutkimuksista tai ei-kokeellisilla menetelmillä saadut tulokset on vahvistettava tavanomaisissa kenttäolosuhteissa saaduilla tiedoilla, ellei muu ole perusteltua.
- 3) Kliinisten lääketutkimusten tarkoituksena on tutkia kenttäolosuhteissa eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa tavanomaisissa eläintenpito-olosuhteissa ja/tai osana hyvää eläinlääkintäkäytäntöä. Niillä on osoitettava eläinlääkkeen vaikutus, kun kyseistä lääkettä on annettu aiotulle kohdelajille ehdotetun annosteluohjelman ja ehdotettujen antoreittien mukaisesti. Tutkimusasetelman avulla on pyrittävä tukemaan käyttöaiheita ja ottamaan huomioon mahdolliset vastaaiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, eläinlääkkeen käyttöohjeet sekä eläinlääkkeen mahdolliset haittavaikutukset.
- 4) Kaikki kliiniset eläinlääketutkimukset on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Kun on kyse formulaatioista, jotka on tarkoitettu käytettäväksi unionissa tehtävissä eläinlääkinnällisissä kliinisissä lääketutkimuksissa, merkinnöissä on oltava näkyvästi ja pysyvästi maininta ”ainoastaan kliinisiin eläinlääketutkimuksiin”.
- 5) Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset lääketutkimukset suoritettava vertailueläimiä käyttäen (vertailevat kliiniset lääketutkimukset). Uudella valmisteella saatuja tehoa koskevia tuloksia on verrattava sellaisella kohde-eläinlajilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on unionissa myönnetty myyntilupa, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty samoihin käyttöaiheisiin samalle kohde-eläinlajille, taikka joka on saanut lumetta tai joka ei ole saanut lääkitystä. On raportoitava niin myönteiset kuin kielteisetkin tulokset.
- 6) Kliinisten lääketutkimusten tutkimussuunnitelman laadinnassa ja tutkimuksen analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisia vakiintuneita tilastollisia periaatteita, jollei muu ole perusteltua.

IIIa.4B2 Dokumentointi

Tehoa koskeviin asiakirjoihin on sisällyttävä kaikki eläinlääkkeiden kannalta niin myönteiset kuin kielteisetkin prekliinisiin tutkimuksiin ja kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvät asiakirjat, jotta valmisteen riski-hyötysuhde voidaan arvioida kokonaisvaltaisesti ja objektiivisesti.

IIIa.4B2.1 Prekliinisten tutkimusten tulokset

Aina kun mahdollista, tiedoissa on esitettävä tulokset

- a) kokeista, jotka osoittavat farmakologisen aktiivisuuden;
- b) kokeista, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit;
- c) kokeista, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin;
- d) kokeista, jotka osoittavat kohde-eläinturvallisuuden;

▼ **M1**

- e) kokeista, joiden avulla määritetään ja vahvistetaan annos (mukaan lukien annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusia hoitoon);
- f) resistenssiä koskevista kokeista ja tutkimuksista, soveltuvin osin.

Jos kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, niistä on annettava yksityiskohtainen kuvaus. Kaikissa prekliinisiä tutkimuksia koskevissa raporteissa on lisäksi ilmoitettava seuraavat tiedot:

- a) tiivistelmä;
- b) tutkimussuunnitelma;
- c) yksityiskohtainen kuvaus tavoitteista, tutkimusasetelmasta ja sen toteuttamisesta, mukaan lukien käytetyt menetelmät, laitteet ja aineokset, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, määrä, rotu tai kanta ja tunnisteet sekä annos ja antoreitti ja -ohjelma;
- d) tulosten tilastoanalyysi;
- e) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuudesta ja tehosta.

Jos jokin näistä tiedoista jätetään pois, tämä on perusteltava.

IIIa.4B2.2 Kliinisten lääketutkimusten tulokset

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

Myyntiluvan haltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset järjestelyt sen varmistamiseksi, että alkuperäisiä asiakirjoja, jotka muodostavat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun eläinlääkkeen myyntilupa on mennyt umpeen.

Kliiniset havainnot on kunkin kliinisen lääketutkimuksen osalta esitettävä tutkimusten ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jossa on erityisesti mainittava:

- a) yksilö- tai ryhmäkohtaisesti lääkittyjen vertailu- ja koe-eläinten lukumäärä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;
- b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;
- c) vertailueläinten osalta tieto siitä,
 - i) onko ne jätetty lääkittämättä,
 - ii) ovatko ne saaneet lumetta,

▼ **M1**

- iii) ovatko ne saaneet jotakin toista unionissa myyntiluvan saanutta eläinlääkettä, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty ehdotettuihin käyttöaiheisiin käytettäväksi samalla kohde-eläinlajilla, vai
- iv) ovatko ne saaneet samaa tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;
- d) havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys;
- e) havainnot vaikutuksista eläinten suorituskykyyn, jos aiheellista;
- f) yksityiskohtaiset tiedot koe-eläimistä, joilla riski voi olla erityisen suuri niiden iän, kasvatuksen, ruokinnan tai käyttötarkoituksen vuoksi, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;
- g) tulosten tilastollinen arviointi.

Johtavan tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät eläinlääkkeen tehosta ja kohde-eläinturvallisuudesta ehdotetuissa käyttöolosuhteissa, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla, ja ilmoitettava muut tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoaa, sekä tarvittaessa muiden eläinlääkkeiden tai rehun lisäaineiden kanssa havaittuja mahdollisia yhteisvaikutuksia sekä muita erityisiä varotoimia, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä havaittuja yliannoksen kliinisiä oireita.

IIIb JAKSO

IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan 4 artiklan 5 kohdassa määriteltyihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, paitsi jos IV jaksossa toisin säädetään.

IIIb.1. *1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta*

Ks. I jakso.

IIIb.2. *2 osa: Laatusa koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset ja mikrobiologiset tiedot)*IIIb.2.A **Valmisteen kuvaus**IIIb.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

- 1) Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien ainesosien laadullisella koostumuksella tarkoitetaan seuraavien kuvausta:
 - a) vaikuttavat aineet;
 - b) adjuvanttien ainesosat;
 - c) muiden apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien säilytysaineet, stabilointiaineet, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet jne.;
 - d) mukana olevat liuottimet käyttökuntoon saattamista varten.

▼ **M1**

- 2) Edellä 1 kohdassa lueteltujen tietojen lisäksi on toimitettava asiaankuuluvat tiedot sisäpakkauksesta ja tapauksen mukaan ulkopakkauksesta sekä, jos aiheellista, sen sulkemistavasta ja immunologisen eläinlääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annetaan. Jos välinettä ei toimiteta immunologisen eläinlääkkeen mukana, on toimitettava tarvittavat tiedot välineestä, jos se on tarpeen lääkkeen arviointia varten.
- 3) Immunologisten eläinlääkkeiden ainesosien kuvauksessa käytettävillä tavanomaisilla käsitteillä tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:
- a) Euroopan farmakopeassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tällaisille aineille ja jonka yhteydessä viitataan kyseiseen farmakopeaan;
- b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineet, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;
- c) väriaineiden osalta direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.
- 4) Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on aina mahdollisuuksien mukaan täsmennettävä organismien määrä, proteiinipitoisuus, massa, kansainvälisten yksiköiden (IU) määrä tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden, ottaen huomioon adjuvantin sekä apuaineiden kunkin ainesosan massan tai tilavuuden ja IIb.2B osassa esitetyt tiedot.
- 5) Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritelty, on sitä käytettävä.
- 6) Biologisen aktiivisuuden yksiköt, joista ei ole julkaistua tietoa, on ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteistä tietoa ainesosien vaikutuksesta, esimerkiksi mainitsemalla niiden kunkin määrä siten kuin se on määritetty titraamalla lopullinen tuote tai testaamalla sen voimakkuus.
- 7) Koostumus on ilmoitettava vähimmäismäärinä ja tarvittaessa enimmäismäärinä.

IIIb.2A2 **Lääkekehitys**

- 1) Muiden muassa seuraavista on toimitettava selvitys:
- a) koostumuksen ja ainesosien valinta erityisesti suhteessa niiden aiottuihin käyttötarkoituksiin ja pitoisuuksiin;
- b) säilytysaineen sisällyttäminen koostumukseen on perusteltava;

▼ **M1**

- c) sisäpakkaus sekä säilytysastian ja sen sulkemismekanismin soveltuvuus lopputuotteen säilytykseen ja käyttöön. Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoitavat valmisteet;
 - d) mahdollinen muu pakkaus, ulkopakkaus tapauksen mukaan;
 - e) ehdotetut pakkauskoot suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin;
 - f) formulaation mahdolliset ylimäärät, joilla varmistetaan vähimmäisvoimakkuus / antigeenipitoisuus kestoajan lopussa, perusteluineen;
 - g) vaikuttavan aineen ja lopputuotteen valmistusprosessin valinta;
 - h) kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien erien valmistusprosessien ja myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin välisiä eroja on tarkasteltava;
 - i) jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.
- 2) Tämä selvitys on perusteltava lääkekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tutkimustuloksilla.

IIIb.2B Valmistusmenetelmän kuvaus

- 1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta, ja siinä on myös mainittava valmistusprosessin tärkeimmät vaiheet.
- 2) Valmistusprosessin kuvauksen on sisällettävä vähintään seuraavat asiat:
 - a) valmistuksen eri vaiheet (myös antigeenin tuotanto ja puhdistusmenettelyt) ja prosessikaavio, jotta voidaan arvioida valmistusmenettelyn toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten mikrobiologisen kontaminaation, riski;
 - b) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varoitoimista lopputuoteerien homogeenisuuden ja yhdenmukaisuuden varmistamiseksi. On toimitettava tiedot siitä, miten erä määritellään, sekä ehdotetuista kaupallisista eräko'oista;
 - c) luettelo kaikista aineista niissä tuotantovaiheissa, joissa niitä käytetään, myös aineista, joita ei saada talteen valmistuksen aikana;
 - d) yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta kaikkien siihen käytettyjen aineiden määristä, sekä esimerkki edustavasta tuotantoerästä;

▼ **M1**

- e) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan;
 - f) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisistä menettelyistä.
- 3) Kaikkien valmistusprosessissa käytettyjen tarkastusmenetelmien validointi on kuvattava ja dokumentoitava ja tulokset esitettävä, ellei muu ole perusteltua. Tuotantoprosessin tärkeimpien vaiheiden validointi on osoitettava ja koko tuotantoprosessin validointi on osoitettava toimittamalla tulokset kuvattua menetelmää käyttämällä tuotetusta kolmesta peräkkäisestä erästä.

IIIb.2C Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus

- 1) Tässä osassa ”lähtöaineilla” tarkoitetaan kaikkia immunologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia.
- 2) Kaupallisesti saatavilla olevat käyttövalmiit adjuvantilliset elatusaineet, joilla on tuotenimi, ja vaikuttavan aineen tuotantoon käytettävä elatusaine, joka koostuu useista ainesosista, katsotaan yhdeksi lähtöaineeksi. Laadullinen ja määrällinen koostumus on kuitenkin esitettävä siinä määrin kuin viranomaiset pitävät tätä tietoa merkityksellisenä lopputuotteen laadun ja mahdollisten riskien kannalta.
- 3) Jos kyseisten elatusaineiden tai adjuvanttijärjestelmien valmistuksessa on käytetty eläinperäisiä aineksia, on ilmoitettava käytetty eläinlaji ja kudos ja osoitettava, että ne ovat Euroopan farmakopean asiaa koskevien monografioiden, myös yleismonografioiden ja yleisten lukujen, mukaisia.
- 4) Hakijan on toimitettava asiakirjat sen osoittamiseksi, että lähtöaineet, mukaan lukien viljelmän aineet, soluviljelmät, seerumierät ja muu aines, joka on peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, sekä kyseisen eläinlääkkeen valmistus ovat asiakirjan ”Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi” vaatimusten sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian vaatimusten mukaiset. EDQM:n myöntämä CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.
- 5) Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, lähtöaineiden kaikkien erien laadunvarmistuskokeita koskevat tiedot ja kunkin käytetyn ainesosan yhtä erää koskevat tulokset. Nämä asiakirjat on toimitettava tämän osan vaatimusten mukaisesti.
- 6) Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltujen laatuvaatimusten noudattaminen.
- 7) Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 2009/35/EY vaatimukset.

▼ **M1**

- 8) Antibioottien käyttö tuotannossa ja säilytysaineiden sisällyttäminen lopputuotteen koostumukseen on perusteltava ja suoritettava Euroopan farmakopean mukaisesti.
- 9) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset tueksi esitettyihin kliinisiin ja ei-kliinisiin turvallisuustietoihin. Edellä olevan II.2C2 osan 3 ja 4 kohdassa tarkoitettavat selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

IIIb.2C1 Farmakopeissa mainitut lähtöaineet

- 1) Euroopan farmakopean monografioita on sovellettava kaikkiin siinä mainittuihin lähtöaineisiin, ellei asianmukaisia perusteluja toimiteta.
- 2) Muiden aineiden osalta jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta lääkkeiltä oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.
- 3) Analyysimenetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.
- 4) Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat rutiinitestit. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita tehdään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.
- 5) Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset tai muut määräykset eivät mahdollisesti riitä varmistamaan aineen laatua, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää myyntiluvan hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia. Kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille on ilmoitettava näistä väitetyistä puutteista.

IIIb.2C2 Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa**IIIb.2C2.1 Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

- 1) Kuvaus on annettava monografian muodossa.
- 2) Rokotetuotannon on perustuttava emokantajärjestelmään ja vakiintuneisiin soluviljelmiin aina, kun se on mahdollista. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on tuotantoeläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava ja määriteltyjä lähdemateriaaliseksiä käytettävä.
- 3) Lähtöaineiden alkuperä, myös maantieteellinen alue, ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.
- 4) Muuntogeenisten lähtöaineiden osalta näiden tietojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, kuten kuvaus lähtösoluista tai lähtösolukannoista, ilmentämisvektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promoottorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tosiasiallisesti sijoitetun DNA- tai RNA-sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidisekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoidut geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

▼ M1

- 5) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden osalta laatua koskevaan hakemuksen osaan on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY mukaisesti vaaditut asiakirjat.
- 6) Viljelmän aineille, mukaan lukien soluviljelmät ja antiseerumin tuotantoon käytetty raakaseerumi, on tehtävä tunnustuskokeet, ja se, ettei vierasaineita esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti.
- 7) Kaikista missä tahansa valmistuksen vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietojen on sisällettävä seuraavat:
- a) yksityiskohtainen kuvaus aineiden alkuperästä;
 - b) yksityiskohtainen kuvaus jokaisesta käsittelystä, puhdistuksesta ja inaktivoinnista sekä tiedot näiden prosessien validoinnista ja valmistuksen aikaisista tarkastuksista;
 - c) yksityiskohtainen kuvaus kaikista kontaminaatiotutkimuksista, jotka suoritetaan jokaiselle aine-erälle.
- 8) Jos vierasaineita havaitaan tai epäillään niiden esiintymistä, kyseinen aine on hävitettävä tai käsiteltävä validoidulla käsittelyllä esiintymisriskin pienentämiseksi. Jos käsittelyn jälkeen havaitaan vierasaineita tai epäillään niiden esiintymistä, kyseistä ainetta saa käyttää ainoastaan, jos tuotteen jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen; vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen on osoitettava.
- 9) Soluviljelmiä käytettäessä on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.
- 10) Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on toimitettava vahvistus viljelmän heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyydestä. Ellei heikentymiseen liity tiettyä ominaisuutta (esim. geneettinen markkeri, termiäinen pysyvyys), tämä voidaan tavallisesti osoittaa sillä, että rokote ei muutu virulentiksi kohde-eläinlajeissa.
- 11) Kokeissa käytettävistä biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

IIIb.2C2.2 Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:

- a) lähtöaineen nimi, joka täyttää IIIb.2A1 osan 3 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit;
- b) lähtöaineen kuvaus, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa;

▼ **M1**

- c) lähtöaineen tehtävä;
- d) tunnistusmenetelmät;
- e) kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.

IIIb.2D Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit

- 1) Asiakirja-aineiston on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot valmistuksen välivaiheissa tehdyistä valvontatesteistä, joiden tarkoituksena on varmistaa valmistusprosessin ja lopullisen tuotteen yhdenmukaisuus. Kullekin valvontatestille on vahvistettava raja-arvot, ja analyysimenetelmät on kuvattava. Valmistusprosessin kannalta kriittisiksi katsottujen parametrien valvontatestien validointi on esitettävä, ellei muu ole perusteltua.
- 2) Inaktivoituista tai detoksifioituista rokotteista on tutkittava inaktivaatio tai detoksifikaatio jokaisen tuotantojakson aikana mahdollisimman pian inaktivaatio- tai detoksifikaatioprosessin jälkeen ja mahdollisen neutraloinnin jälkeen, mutta ennen seuraavaa tuotantovaihetta.
- 3) Direktiivin 2010/63/EU säännösten ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

IIIb.2E Lopputuotteen valvontatestit

- 1) Lopputuotteen analyysimenetelmät on kaikkien kokeiden osalta kuvattava laadunarviointia varten riittävän yksityiskohtaisesti.
- 2) Jos sopivat monografiat ovat olemassa ja käytetään muita kuin Euroopan farmakopean monografiassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean monografiassa esitettyjä testausmenetelyjä tai rajoja, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi kyseistä lääkemuotoa koskevat farmakopean laatuvaatimukset, jos tutkiminen suoritettaisiin kyseisten monografioiden mukaan. Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustaville näytteille. On ilmoitettava, kuinka usein koe tehdään pakkaamattomalle lopulliselle rokotteelle, ei siitä valmistetulle erälle tai erille. Vapauttamisrajat on ilmoitettava ja perusteltava. Lopputuotteelle tehtävien valvontatestien validointi on esitettävä.
- 3) Referenssimateriaalin määrittämistä ja vaihtamista koskevat tiedot on toimitettava. Jos on käytetty useampaa kuin yhtä referenssistandardia, on toimitettava kvalifiointihistorian tiedot, joissa kuvataan standardien välinen suhde.
- 4) Euroopan farmakopean mukaista kemiallista ja biologista referenssimateriaalia on käytettävä, jos saatavilla. Jos käytetään muita viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

▼ M1

- 5) Direktiivin 2010/63/EU säännösten ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.
- 6) Lopputuotteen yleiset ominaisuudet
- Yleisiä ominaisuuksia koskevat kokeet liittyvät tapauksen mukaan ulkonäköön tai fysikaalisiin tai kemiallisiin kokeisiin, joilla mitataan esimerkiksi johtavuutta, pH-arvoa tai viskositeettia. Hakijan on määriteltävä jokaisen ominaisuuden osalta laatuvaatimukset ja asianmukaiset hyväksymisrajat kussakin eri tapauksessa.
- 7) Vaikuttavien aineiden tunnistustiedot
- Tarvittaessa on suoritettava erityinen tunnistuskoe. Tunnistuskoe voidaan soveltuviissa tapauksissa yhdistää erän titterin tai voimakkuuden määrittämiseen.
- 8) Erän titteri tai voimakkuus
- Vaikuttavan aineen kvantifiointi on suoritettava kustakin erästä sen asianmukaisen voimakkuuden tai titterin osoittamiseksi, jotta voidaan taata kunkin erän turvallisuus ja teho.
- 9) Adjuvanttien tunnistaminen ja määrittäminen
- Adjuvantin ja sen ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa on tarkistettava, ellei muu ole perusteltua.
- 10) Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määrittäminen
- Siinä määrin kuin on tarpeellista, apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.
- Ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset säilytysaineille. Ylärajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksia.
- 11) Steriiliys- ja puhtauskoe
- Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai endotoksiineja, tapauksen mukaan) esiinny, on parenteraalisesti annettavien valmisteiden osalta osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti. Sellaisten valmisteiden osalta, jotka eivät ole nestemäisessä muodossa ja joita ei anneta parenteraalisesti, voidaan asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa hyväksyä alkukontaminaation enimmäisrajan noudattaminen steriiliyskokeen sijasta.
- Immunologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaisesti on suoritettava tarpeelliset kokeet sen osoittamiseksi, että vierasaineiden tai muiden aineiden aiheuttamaa kontaminaatiota ei esiinny. On käytettävä riskiperusteista lähestymistapaa sen osoittamiseksi, ettei Euroopan farmakopeassa kuvattuja vierasaineita esiinny.

▼ **M1**

12) Jäännöskosteus

Jokaisen kylmäkuivatun tuote-erän jäännöskosteus on tutkittava.

13) Täyttömäärä

Oikean täyttömäärän osoittamiseksi on suoritettava asianmukaiset kokeet.

IIIb.2F **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava rutiinutuotannon kannalta edustava kolmen peräkkäisen erän täydellinen tuotantosuunnitelma, josta käyvät ilmi kaikkien tuotannon aikana ja lopputuotteelle tehtyjen kokeiden tulokset. Yhdistelmälääkkeistä saatuja yhdenmukaisuustietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta.

IIIb.2G **Säilyvyyskokeet**

1) Säilyvyyskokeilla tutkitaan vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyyttä, mukaan lukien soveltuvien osin myös liuottimet.

2) On esitettävä kuvaus tehdyistä kokeista, joilla perustellaan kestoaika, suositellut säilytysolosuhteet ja vaikuttavalle aineelle ja lopputuotteelle ehdotetut laatuvaatimukset kestoajan lopussa. Näiden kokeiden on aina oltava reaaliaikakatkimuksia.

Jos valmistuksen eri vaiheissa saatuja välituotteita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto perusteltava riittävästi saatavilla olevien säilyvyystietojen perusteella.

3) Lopputuotteelle on tehtävä säilyvyyskokeet vähintään kolmesta edustavasta erästä, jotka on tuotettu kuvatun prosessin mukaisesti, ja valmisteista, joita on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin kokeisiin kuuluvat muiden muassa biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet, joita tehdään lopputuotteelle säännöllisin väliajoin, kunnes lopputuotteen väitetyin kestoajan päättymisestä on kulunut kolme kuukautta.

4) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kestoaika kaikissa ehdotetuissa säilytysolosuhteissa. Säilyvyystutkimuksen tulokset on otettava huomioon määriteltäessä asianmukainen formulointi ja myyntiin vapauttamiseen liittyvät laatuvaatimukset sen varmistamiseksi, että valmiste säilyy väitetyin kestoajan.

5) Rehussa annettavista valmisteista on soveltuvien osin ilmoitettava tiedot valmisteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa, kun sekoitus tapahtuu suositeltujen ohjeiden mukaisesti.

6) Jos lopputuote on saatettava käyttökuntoon ennen sen antamista tai se annetaan juomavedessä, on käyttöohjeiden mukaisesti käyttökuntoon saatetun valmisteen ehdotettua kestoaikaa koskevat tiedot ilmoitettava. Käyttökuntoon saatetun valmisteen esitettyä kestoaikaa tukevat tiedot on toimitettava.

▼ M1

- 7) Yhdistelmälääkkeistä saatuja säilyvyystietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta, jos tämä on asianmukaisesti perusteltu.
- 8) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoaika, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset kestoajaa koskevat laatuvaatimukset on määritettävä.
- 9) Mahdollisen säilytysainejärjestelmän teho on osoitettava.
- 10) Saman valmistajan muissa samankaltaisissa immunologisissa eläinlääkkeissä olevien säilytysaineiden tehoa koskevat tiedot saattavat riittää.
- 11) Jos vaikuttavia aineita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto määritettävä säilyvyystietojen perusteella joko testaamalla kyseiset vaikuttavat aineet tai testaamalla lopputuote asianmukaisesti.

IIIb.2H Muut tiedot

Immunologisen eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly tähän jaksoon, voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon.

IIIb.3. 3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**IIIb.3A Yleiset vaatimukset**

- 1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:
 - a) immunologisen eläinlääkkeen turvallisuus, kun sitä annetaan kohde-eläinlajille, ja mahdolliset ei-toivotut vaikutukset, joita voi ilmetä, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla; kyseiset ei-toivotut vaikutukset on arvioitava suhteessa valmisteen mahdollisiin hyötyihin;
 - b) hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääketai ainejäämien mahdolliset haitalliset vaikutukset ihmisiin;
 - c) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
 - d) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

▼ M2

- 2) Prekliiniset turvallisuustutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön (GLP) vaatimusten mukaisesti.

Muut kuin hyvän laboratoriokäytännön mukaiset (non-GLP) tutkimukset voidaan hyväksyä muissa kuin kohdelajitutkimuksissa sekä tutkimuksissa, joissa arvioidaan rokotekantojen immunologisia, biologisia tai geneettisiä ominaisuuksia asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa. Muut poikkeamat on perusteltava.

▼ M1

- 3) Kaikki turvallisuuskokeet on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on tallennettava kirjallisesti ennen kokeen aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaisuudessa, ja se on otettava kaikilta osin huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeen suorittamisen aikana.

▼ **M1**

- 4) Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan turvallisuuskokeiden järjestämisestä, suorittamisesta, tietojen keruusta, dokumentoinnista ja varmentamisesta.
- 5) Kliiniset lääketutkimukset (kenttäkokeet) on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti. Poikkeamat on perusteltava.
- 6) Turvallisuustutkimusten on oltava Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisia. Poikkeamat on perusteltava.
- 7) Turvallisuuskokeet on suoritettava kohde-eläinlajeilla. Käytettävän annoksen on oltava käytettäväksi suositeltu määrä valmistetta, ja turvallisuustutkimuksessa käytettävä erä on otettava erästä tai eristä, jotka on valmistettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.
- 8) Edellä B.1, B.2 ja B.3 jaksossa kuvatuissa laboratoriokokeissa eläinlääkkeen annoksen on sisällettävä enimmäistitteri tai suurin mahdollinen antigeenipitoisuus tai voimakkuus. Antigeenin konsentraatiota voidaan tarvittaessa mukauttaa vaaditun annoksen aikaansaamiseksi.
- 9) Immunologisen eläinlääkkeen turvallisuus on osoitettava jokaisen kohde-eläinlajiryhmän osalta, jolle sen käyttöä suositellaan, käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa ja ehdotettua rokotusohjelmaa. Antoreitin ja -tavan osalta voidaan käyttää huonoimman vaihtoehdon skenaariota, jos se on tieteellisesti perusteltua.
- 10) Elävistä organismeista koostuvia immunologisia eläinlääkkeitä koskevat erityisvaatimukset sisältyvät B.6 kohtaan.
- 11) Myyntilupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava IIb.4B osan 4 kohdassa ja IIb.4C osan 3 kohdassa kuvattuja prekliinisiä tutkimuksia ja kliinisiä lääketutkimuksia koskevien vaatimusten mukaisesti.

IIIb.3B Prekliiniset tutkimukset

- 1) Kerta-annoksen turvallisuus

Immunologinen eläinlääke on annettava suositeltuna annoksena ja jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa käyttäen jokaiselle eläinlajille ja jokaiselle asianomaiselle eläinryhmälle (esimerkiksi vähimmäisikä, tiineet eläimet, tapauksen mukaan), jolle se on tarkoitettu käytettäväksi.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta, kunnes reaktioita ei enää voida odottaa mutta joka tapauksessa vähintään 14 päivän ajan annon jälkeen. Tarvittaessa tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohdaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset *post mortem* -tutkimukset. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskyky mittaukset, on kirjattava.

Tämä tutkimus voi olla osa 3 kohdan mukaisesti vaadittua toistetun annoksen tutkimusta tai se voidaan jättää pois, jos 2 kohdan mukaisesti vaaditussa yliannostutkimuksessa ei ole ilmennyt selkeitä merkkejä systeemisistä tai paikallisista reaktioista. Jos tämä tutkimus jätetään pois, on valmisteyhteenvedossa valmisteen turvallisuuden kuvaamisen perustana käytettävä yliannostutkimuksessa havaittuja systeemisiä tai paikallisia reaktioita.

▼ M1

2) Kertayliannoksen turvallisuus

Ainoastaan eläville immunologisille eläinlääkkeille on tehtävä yliannostutkimus.

Kohde-eläinlajin herkimpiä ryhmiä edustaville eläimille on annettava yliannos immunologista eläinlääkettä, tavallisesti kymmenkertainen annos, jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa käyttäen, jollei herkistävimmän antoreitin valinta useista samankaltaisista reiteistä ole perusteltua. Jos immunologinen eläinlääke annetaan injektiona, annokset, antoreitit ja antotavat on valittava sen enimmäismäärän mukaan, joka voidaan antaa yhteen injektiokohtaan.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta vähintään 14 päivän ajan annon jälkeen. Muut arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

Tarvittaessa kyseisten tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset *post mortem* -tutkimukset, jos niitä ei ole tehty 1 kohdan mukaisesti.

3) Toistetun kerta-annoksen turvallisuus

Jos immunologista eläinlääkettä on rokotusohjelman mukaisesti määrää antaa useammin kuin kerran, on suoritettava toistettua kertaannosta koskeva tutkimus tällaisen annon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseksi.

Koe on suoritettava kohde-eläinlajin herkimmillä ryhmillä (kuten tietyt rodut tai ikäryhmät) käyttäen kutakin suositeltua antoreittiä ja -tapaa.

Antokertojen määrä ei saa olla pienempi kuin suositeltu enimmäismäärä, ja rokotteiden osalta on otettava huomioon antokertojen määrä perusrokotusta ja ensimmäistä uusintarokotusta varten.

Antokertojen välinen aika voi olla lyhyempi kuin valmisteyhteenvedossa ilmoitettu aika. Valittu aikaväli on perusteltava suhteessa ehdotettuun käyttötapaan.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta vähintään 14 päivän ajan lääkkeen viimeisen annon jälkeen. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

4) Lisääntymiskyvyn tutkiminen

Lisääntymiskyvyn tutkimista on harkittava silloin, kun immunologinen eläinlääke on tarkoitettu käytettäväksi tai sitä voidaan käyttää tiineillä eläimillä tai munivilla linnuilla ja kun tiedot viittaavat siihen, että lähtöaine, josta valmiste on johdettu, voi olla mahdollinen riskitekijä.

Urosten sekä tiineiden ja muiden kuin tiineiden naaraiden lisääntymiskyky on tutkittava suositellulla annoksella ja herkistävintä antoreittiä ja -tapaa käyttäen.

▼ **M1**

Sellaisten immunologisten eläinlääkkeiden osalta, joita suositellaan käytettäväksi tiineillä eläimillä, lisääntymiskyvyn tutkimisessa on kiinnitettävä huomiota lääkkeen antamisen turvallisuuteen koko tiineysajan tai tietyllä jaksolla tiineysaikana, ottaen huomioon valmisteiden aiotun käyttötarkoituksen.

Tarkkailujaksoa on jatkettava synnytykseen saakka, jotta voidaan tutkia mahdolliset haitalliset vaikutukset jälkeläisiin, mukaan lukien epämuodostumia aiheuttavat ja tiineyden keskeytymisen aiheuttavat vaikutukset.

Nämä tutkimukset voivat olla osa 1, 2 ja 3 kohdassa kuvattuja turvallisuustutkimuksia tai IIIb.3C jaksossa säädettyjä kenttäkokeita.

5) Immunologisten toimintojen tutkiminen

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

6) Eläviä rokotteita koskevat erityisvaatimukset

1) Rokotekannan leviäminen

Rokotekannan leviäminen rokotetuista kohde-eläimistä rokottamattomiin on tutkittava käyttäen sitä suositeltua antoreittiä, joka todennäköisimmin johtaa leviämiseen. Lisäksi voi olla tarpeen tutkia leviämistä eläimiin, jotka eivät kuulu kohde-eläinlajeihin mutta jotka voisivat olla erityisen herkkiä elävälle rokotekannalle. On esitettävä arvio siitä, kuinka monta kertaa kanta tavanomaisena käyttötavan perusteella todennäköisesti leviää eläimestä toiseen, ja tämän mahdollisista seurauksista.

2) Jakaantuminen rokotetussa eläimessä

Ulostesta, virtsasta, maidosta, munista, sierain- ja muista eritteistä on tapauksen mukaan tutkittava organismin esiintyminen. Lisäksi tutkimuksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisen eläimessä kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa organismin replikaatio tyypillisesti tapahtuu. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2003/99/EY tarkoitettujen, elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläimille annettavien zoonooseja vastaan tarkoitettujen elävien rokotteiden tapauksessa näissä tutkimuksissa on eritoten otettava huomioon organismin pysyvyys injektio kohdassa.

3) Virulenssin lisääntyminen

Virulenssin lisääntyminen tai virulentiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen master seed -kantaa. Jos master seed -kantaa ei ole saatavissa riittävää määrää, tutkitaan matalin tuotannossa käytetty siirrostustaso. Muun siirrostusvaihtoehdon käyttäminen on perusteltava. Ensirokotus on suoritettava käyttämällä sitä antoreittiä ja -tapaa, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumista osoittavaan virulenssin lisääntymiseen. Perättäisiä siirrostuksia on tehtävä viiden kohde-eläinryhmän kautta, ellei ole perusteltua tehdä useampia siirrostuksia tai jos organismi häviää koe-eläimistä aikaisemmin. Jos organismi on kyvytön replikoimaan riittävästi, kohde-eläinlajilla on suoritettava niin monta siirrostusta kuin mahdollista.

▼ **M1**

- 4) Rokotekannan biologiset ominaisuudet
- Muut kokeet voivat olla tarpeen käytettävän rokotekannan mahdollisten luontaisten biologisten ominaisuuksien (esim. neutropismi) määrittämiseksi niin tarkasti kuin mahdollista.

Kun on kyse eläviä muuntogeenisiä organismeja sisältävistä rokotuksista, joissa vieraan geenin tuote on sisällytetty kantaan rakenneproteiinina, on otettava huomioon riski, että kannan tropismi tai virulenssi muuttuu, ja tarvittaessa on tehtävä erityisiä testejä.

- 5) Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestyminen
- Rekombinaation tai genomien uudelleenjärjestymisen mahdollisuus luonnon- tai muiden kantojen kanssa on arvioitava ja niiden vaikutuksia on tarkasteltava.

- 7) Käyttäjäturvallisuus

Tässä jaksossa tarkastellaan IIb.3A–IIb.3B osassa havaittuja vaikutuksia ja suhteutetaan kyseiset vaikutukset siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

Käyttäjäturvallisuus on huomioitava lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

- 8) Yhteisvaikutukset

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

IIIb.3C **Kliiniset lääketutkimukset**

Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kliinisistä lääketutkimuksista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kliinisissä lääketutkimuksissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoakin.

IIIb.3D **Ympäristöriskien arviointi**

- 1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla määritetään myös varoitimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.

- 2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Niissä on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu valmisteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:

a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;

b) antoreitti ja -tapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;

▼ **M1**

- c) mahdollisuus, että hoidetut eläimet erittävät ympäristöön valmisteita ja sen vaikuttavia aineita, ja niiden pysyvyys eritteissä;
 - d) käyttämättömien valmisteiden tai valmistejätteiden hävittäminen.
- 3) Jos elävät rokotekannat saattavat olla zoonoottisia, on ihmisille aiheutuva riski arvioitava.
 - 4) Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että valmiste saattaa aiheuttaa merkityksellisen riskin ympäristölle, on hakijan edettävä toiseen vaiheeseen ja arvioitava eläinlääkkeen mahdolliset ympäristöriskit. Tarvittaessa on tehtävä lisätutkimuksia valmisteen vaikutuksista (maaperään, veteen, ilmaan, vesistöihin ja muihin kuin kohdeorganismeihin).
 - 5) DNA-rokotteissa on erityinen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe: mahdollinen riski, että DNA siirtyy sukurauhaskudoksiin ja mahdollisesti rokotettujen uros- ja naaraspuolisten eläinten sukusoluihin ja siten mahdollisesti jälkeläisiin. Hakijan on arvioitava mahdolliset riskit, joita tällaiset immunologiset eläinlääkkeet voivat aiheuttaa ihmisten terveydelle ja ympäristölle (mukaan lukien kasvit ja eläimet), ja tarkasteltava niitä. Jos mahdollisia riskejä havaitaan, on tehtävä tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta sen mukaan, käytetäänkö sitä seura-eläimille tai elintarviketuotantoeläimille, jotta saadaan tätä kohtaa koskevia tietoja.

IIIb.3E Muuntogeenisiä organismeja sisältävistä tai niistä koostuvista eläinlääkkeistä edellytetty arviointi

- 1) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältäviä tai niistä koostuvia eläinlääkkeitä koskevaan hakemukseen on liitettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklan ja C osan nojalla vaaditut asiakirjat sekä erityiset muuntogeenisiä organismeja koskevat ohjeet.
- 2) Mahdolliset ihmisten terveyteen ja ympäristöön kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka voivat ilmetä muuntogeenisistä organismeista muihin organismeihin tapahtuvan geenisiirron välityksellä tai joita voi aiheuttaa geenimuunnoksista, on arvioitava tarkasti ja tapauskohtaisesti. Tällaisen ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on tunnistaa ja arvioida muuntogeenisten organismien mahdolliset suorat ja välilliset, välittömästi tai viipeellä ilmenevät haitalliset vaikutukset ihmisten terveyteen ja ympäristöön (kasvit ja eläimet mukaan lukien), ja se on tehtävä direktiivin 2001/18/EY liitteessä II säädettyjen periaatteiden mukaisesti.

IIIb.3F Prekliinisiin tutkimuksiin sisällytettävät jäämätutkimukset

- 1) Immunologisista eläinlääkkeistä ei yleensä ole tarpeen suorittaa jäämätutkimuksia.
- 2) Jos elintarviketuotantoeläimille tarkoitettujen immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetään antibiootteja, adjuvantteja, säilytysaineita tai muita apuaineita ja/tai niitä sisältyy lopulliseen formulaatioon, on otettava huomioon kuluttajien mahdollinen altistuminen hoidetuista eläimistä peräisin olevissa elintarvikkeissa oleville jäämille sekä jäämien enimmäismääriä koskevan lainsäädännön noudattaminen. Kuluttajaturvallisuuteen liittyviä vaikutuksia, jotka johtuvat niiden mahdollisesta esiintymisestä lopputuotteessa, on käsiteltävä.

▼ **M1**

- 3) Jos on kyse vakiintuneiden zoonoosien torjuntaan tarkoitetuista elävistä rokotteista, leviämistutkimusten lisäksi saattaa olla tarpeen määrittää rokoteorganismien jäämät injektiokohdassa. Tällaisten jäämien vaikutukset on tarvittaessa tutkittava.
- 4) Varoaikaa koskeva ehdotus on esitettävä, ja sen riittävyyttä on tarkasteltava suhteessa mahdollisesti suoritettuihin jäämätutkimuksiin.

IIIb.4. **4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)**

IIIb.4A **Yleiset vaatimukset**

- 1) Seuraavia yleisiä vaatimuksia on noudatettava:
- a) tehoa koskevien tutkimusten on oltava Euroopan farmakopean yleisten vaatimusten mukaisia. Poikkeamat on perusteltava;
 - b) tutkijan on tutkimusasetelman laatimisen yhteydessä määriteltävä ensisijainen parametri, johon tehon määrittäminen perustuu, eikä sitä saa muuttaa tutkimuksen valmistumisen jälkeen;
 - c) suunniteltu tilastoanalyysi on kuvattava yksityiskohtaisesti tutkimussuunnitelmissa;
 - d) antigeenien tai rokotekantojen valinta on perusteltava epizoologisten tietojen pohjalta;
 - e) laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien tutkimusten on oltava vertailuvia tutkimuksia, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä, paitsi jos se ei ole perusteltua eläinten hyvinvointiin liittyvistä syistä ja jos teho voidaan osoittaa muulla tavoin.
- 2) Prekliinisiä tutkimuksia on yleensä tuettava kenttäolosuhteissa suoritettavilla kokeilla.
- Jos prekliiniset tutkimukset tukevat täysin valmisteyhteenvedossa esitettyjä väitteitä, kenttäolosuhteissa suoritettavia kokeita ei vaadita.
- Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kliinisistä lääketutkimuksista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kliinisissä lääketutkimuksissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoakin.
- 3) Kaikki kokeet on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta toimivaltaiset viranomaiset voivat arvioida ne asianmukaisesti. Kaikkien kokeissa käytettyjen tekniikoiden validiteetti on osoitettava.
- 4) Kaikki saadut tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin, on ilmoitettava:
- a) Immunologisen eläinlääkkeen teho on osoitettava jokaisen kohde-eläinlajiryhmän osalta, jolle sen käyttöä suositellaan, käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa ja ehdotettua anto-ohjelmaa. Jollei muu ole perusteltua, immunitetin alkaminen ja kesto on määritettävä kokeista saatujen tietojen perusteella.

▼ **M1**

- b) Passiivisesti saatujen maternaalisten vasta-aineiden vaikutus rokotteiden tehoon, kun rokotteita annetaan iässä, jossa emältä saatu immunitetti on edelleen olemassa, on tarvittaessa arvioitava asianmukaisesti.
- c) Multivalenttien ja yhdistelmämuotoisten immunologisten eläinlääkkeiden jokaisen ainesosan teho on osoitettava. Jos valmiste suositellaan annettavaksi toisen eläinlääkkeen kanssa yhdistelmänä tai yhtäaikaaisesti, on yhdistelmän teho osoitettava asianmukaisilla tutkimuksilla. Kaikki tunnetut yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa on kuvattava.
- d) Aina kun valmiste on osa hakijan suosittelemaa rokotusohjelmaa, immunologisen eläinlääkkeen käynnistys- tai tehostevaikutus tai valmisteen osuus koko ohjelman toimivuuteen on osoitettava.
- e) Käytettävän annoksen on oltava se määrä valmistetta, jota suositellaan käytettäväksi, ja tehon osoittamista koskevassa kokeessa käytettävä erä on otettava erästä tai eristä, jotka on valmistettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.
- f) Hakijan on ilmoitettava, kuinka eläimille annettujen diagnostisten immunologisten eläinlääkkeiden aiheuttamat reaktiot on tarkoitus tulkita.
- g) Niiden rokotteiden osalta, jotka on tarkoitettu mahdollistamaan rokotettujen ja tartunnan saaneiden eläinten erottaminen toisistaan (markkerirokotteet), jos tehoa koskeva väite perustuu diagnostisiin *in vitro* -testeihin, on toimitettava riittävät tiedot, jotta markkerioinaisuuksiin liittyvät väitteet voidaan arvioida asianmukaisesti.

IIIb.4B **Prekliiniset tutkimukset**

- 1) Periaatteessa teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorioolosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimelle suositellulla tavalla. Altistulosuhteiden on vastattava mahdollisimman tarkoin infekktion luonnollisia olosuhteita. Altistuskantaa koskevat yksityiskohtaiset tiedot ja sen merkityksellisyys on ilmoitettava.
- 2) Elävien rokotteiden osalta tehon testaamiseen käytettävä valmiste on otettava vähimmäistitterin tai -voimakkuuden sisältävästä erästä tai eristä. Muiden valmisteiden osalta on käytettävä kestoajan päättyessä odotettavissa olevan vähimmäismäärän aktiivisuutta tai vähimmäisvoimakkuuden sisältäviä eriä, jollei muu ole perusteltua.
- 3) Jos mahdollista, immuunimekanismi (soluvälitteinen tai humoraalinen, immunoglobuliinin paikalliset tai yleiset luokat), joka käynnistyy sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimille suositeltua antoreittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.
- 4) Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista prekliinisistä tutkimuksista:
- a) tiivistelmä;

▼ **M2**

▼ **M1**

- c) tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;
- d) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa kuvataan käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, tiedot kuten eläinten laji tai rotu, luokka, alkuperä, tunnisteet ja määrä, niiden elin- ja ruokintao-losuhteet (muun muassa toteamus siitä, olivatko ne vapaita erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista ja/tai erikseen määritellyistä vasta-aineista, rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyyppi ja määrä), annos, antoreitti, -ohjelma ja -päivämäärät, kuvaus käytetyistä tilastollisista menetelmistä ja niiden käyttämisen perustelut;
- e) saivatko vertailueläimet lumetta vai jätettiin ne lääkitsemättä;
- f) soveltuvin osin tieto siitä, onko hoidetuille eläimille annettu testattavaa valmistetta vai muuta unionissa myyntiluvan saanutta valmistetta;
- g) kaikki yleiset ja yksilökohtaiset havainnot ja tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin (myös keskiarvot ja keskihajonnat). Tiedot on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tulokset voidaan arvioida kriittisesti riippumatta tutkimuksen tekijän niistä esittämistä tulkinnoista. Yksilökohtaiset tiedot on esitettävä taulukkomuodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia jne.;
- h) havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
- i) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;
- j) tulosten tilastoanalyysi silloin, kun testausohjelma sitä edellyttää, ja tulosten varianssi;
- k) muun samanaikaisen sairauden esiintyminen ja kulku;
- l) yksityiskohtaiset tiedot kaikista eläinlääkkeistä (muista kuin tutkittavasta valmisteesta), joita oli annettava tutkimuksen aikana;
- m) mahdolliset muut havainnot ja poikkeamat tutkimussuunnitelmasta ja mahdolliset vaikutukset tuloksiin;
- n) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät valmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

IIIb.4C Kliiniset lääketutkimukset

- 1) Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kenttäkokeista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kenttäkokeissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoa-kin.
- 2) Jos prekliinisillä tutkimuksilla ei saada valmisteen tehoa osoitetuksi, voi pelkkien kenttäkokeiden suorittaminen olla hyväksyttävää.

▼ M1

- 3) Kenttäkokeita koskevien asiakirjojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta voidaan tehdä objektiivinen päätelmä. Niiden on sisällettävä seuraavat tiedot:
- a) tiivistelmä;
 - b) lausunto siitä, että on noudatettu hyvää kliinistä tutkimustapaa;
 - c) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, tehtävä ja pätevyys;
 - d) annon tapahtumapaikka ja -aika, eläimen tai eläinten omistajan nimeen ja osoitteeseen liitettävissä oleva tunnistekoodi;
 - e) yksityiskohtaiset tiedot tutkimussuunnitelmasta, kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, antoreitti, -tapa ja -ohjelma, annos, eläinryhmät, havainnoinnin kesto, serologinen vaste ja muut annon jälkeen eläimillä suoritettut tutkimukset;
 - f) saivatko vertailueläimet lumetta tai kilpailevaa valmistetta vai jätettiinkö ne lääkitsemättä;
 - g) lääkittyjen ja vertailueläinten tunnisteen (ryhmäkohtaiset tai yksilökohtaiset, tapauksen mukaan), kuten laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
 - h) lyhyt kuvaus kasvatus- ja ruokintatavasta ja rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyypit ja määrät;
 - i) kaikki tiedot havainnoista, suorituskyvystä ja tuloksista (myös keskiarvot ja keskihajonta); yksilökohtaiset tiedot on ilmoitettava, jos kokeet ja mittaukset on suoritettu yksilöillä;
 - j) tulosten tilastoanalyysi silloin, kun testausohjelma sitä edellyttää, ja tulosten varianssi;
 - k) kokeiden kaikki havainnot ja tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin, ja täydellinen lausunto valmisteen arvioimiseksi vaadittavista havainnoista ja objektiivisten aktiivisuuskokeiden tuloksista; käytetyt menetelmät on täsmennettävä ja tulosten vaihtelun merkitys selitettävä;
 - l) vaikutukset eläinten suorituskykyyn;
 - m) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;
 - n) havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
 - o) muun samanaikaisen sairauden esiintyminen ja kulku;

▼ **M1**

- p) kaikki tiedot tutkittavista eläinlääkkeistä (muista kuin tutkittavasta valmisteesta), joita on annettu joko ennen tutkittavaa valmistetta tai yhtäaikaaisesti sen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohtaiset tiedot mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;
- q) mahdolliset muut havainnot ja poikkeamat tutkimussuunnitelmasta ja mahdolliset vaikutukset tuloksiin;
- r) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät valmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

IV JAKSO

TIETYN TYYPPIÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET**IV.1 Rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevat hakemukset**

IV.1.1 Hakemusten, jotka perustuvat 18 artiklaan (rinnakkaiseläinlääkkeet), on sisällettävä tämän liitteen II jakson 1 ja 2 osan mukaiset tiedot. Vaadittaessa on 18 artiklan 7 kohdan nojalla tehtävä ympäristöriskien arviointi. Lisäksi asiakirja-aineistossa on oltava tiedot, jotka osoittavat, että valmisteella on sama vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja sama lääkekuoto kuin viitelääkkeellä, sekä tiedot, joista käy ilmi rinnakkaislääkkeen biologinen samanarvoisuus tai perustelut sille, miksi kyseisiä tutkimuksia ei ole tehty vahvistettujen ohjeiden mukaisesti. Lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkekuotoja on pidettävä samana lääkekuotona.

Biologisten (myös immunologisten) eläinlääkkeiden osalta vakio-kuotoista geneeristä lähestymistapaa ei periaatteessa pidetä asianmukaisena, vaan on noudatettava hybridilähestymistapaa (ks. IV.2 osa).

IV.1.2 Rinnakkaiseläinlääkkeiden osalta turvallisuutta ja tehoa koskevissa kriittisissä asiantuntijalausunnoissa on keskityttävä erityisesti seuraaviin tekijöihin:

- a) perusteet biologista samanarvoisuutta koskevalle väitteelle;
- b) yhteenveto vaikuttavien aineiden erien ja lopullisen lääkkeen sisältämistä epäpuhtauksista (ja soveltuvin osin säilytyksen aikana syntyvistä hajoamistuotteista) sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi;
- c) biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai muut tiedot, jotka voivat tukea biologisen samanarvoisuuden toteamista lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti;
- d) on annettava lisätiedot, joilla osoitetaan luvan saaneen vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisien turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus;
- e) käyttäjäturvallisuutta koskevan riskinarvioinnin uudelleentarkastelu, jossa keskitytään rinnakkais- ja viite-eläinlääkkeiden eroihin (esimerkiksi apuaineiden koostumus);
- f) ympäristöriskien arvioinnin uudelleentarkastelu, tapauksen mukaan.

▼ **M1**

- IV.1.3 Antimikrobista ainetta sisältäviä rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevissa hakemuksissa on annettava kirjallisuustiedoista tunnettua resistenssin tasoa koskevat tiedot.
- IV.1.4 Antiparasiittista ainetta sisältäviä rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevissa hakemuksissa on annettava kirjallisuustiedoista tunnettua resistenssin tasoa koskevat tiedot.
- IV.1.5 Lihakseen, ihon alle tai ihon läpi annettavaksi tarkoitetuista rinnakkaiseläinlääkkeistä on toimitettava seuraavat lisätiedot:
- a) antokohdan jäämien vastaavan tai poikkeavan poistumisen osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla jäämien poistumista koskevilla tutkimuksilla;
 - b) kohde-eläinten sietokykyä antokohdassa osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla kohde-eläimen sietokykyä koskevilla tutkimuksilla.
- IV.2 **Hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset**
- IV.2.1 Hakemukset, jotka perustuvat 19 artiklaan (hybridieläinlääkkeet), koskevat eläinlääkkeitä, jotka ovat samankaltaisia kuin viite-eläinlääke mutta jotka eivät täytä rinnakkaiseläinlääkkeen määritelmän vaatimuksia.
- IV.2.2 Tällaisten hakemusten mukana on toimitettava seuraavat tiedot:
- a) kaikki tämän liitteen II tai III jakson 1 ja 2 osassa tarkoitetut tiedot, tapauksen mukaan;
 - b) asiakirja-aineiston 3 ja 4 osan osalta hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset voivat perustua osittain jo myyntiluvan saaneen viite-eläinlääkkeen asianmukaisten turvallisuus-, jäämä- ja prekliinisten tutkimusten ja kliinisten lääketutkimusten tuloksiin ja osittain uusiin tietoihin. Uusiin tietoihin on soveltuvin osin sisällytävä käyttäjäturvallisuutta koskeva riskinarviointi ja ympäristörisikien arviointi 18 artiklan 7 kohdan mukaisesti. Lisäksi asianomaisten valmisteiden (esimerkiksi mikrobilääkkeiden ja loislääkkeiden) osalta on soveltuvin osin otettava huomioon resistenssin kehittymisriski.
- IV.2.3 Kun kyseessä ovat biologiset (myös immunologiset) eläinlääkkeet, on toimitettava kattava vertailu, jossa käsitellään laatua, turvallisuutta ja tehoa.
- IV.2.4 Jos viitataan myyntiluvan saaneesta toisesta eläinlääkkeestä peräisin oleviin tietoihin, on perusteltava kyseisten tietojen käyttö ja merkityksellisyys uuden valmisteen osalta.
- IV.2.5 Turvallisuuden ja tehon tueksi tarvittavien uusien tietojen laajuus riippuu uuden valmisteen erityispiirteistä ja sen eroista viite-eläinlääkkeeseen nähden, ja laajuus on määritettävä tapauskohtaisesti. Uutta valmistetta koskevat uudet prekliiniset ja kliiniset tiedot on esitettävä kaikista niistä näkökohdista, joiden osalta viite-eläinlääke ei tarjoa asiaankuuluvaa tukea.
- IV.2.6 Jos uusia tutkimuksia tehdään sellaisten viite-eläinlääkkeiden erillä, joille on myönnetty myyntilupa kolmannessa maassa, hakijan on osoitettava, että viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan unionissa vahvistettuja vaatimuksia vastaavien vaatimusten mukaisesti ja että valmisteet ovat niin samankaltaiset, että niitä voidaan käyttää toistensa sijasta prekliinisissä tutkimuksissa tai kliinisissä lääketutkimuksissa.

▼ **M1**

- IV.3 Yhdistelmäeläinlääkkeitä koskevat hakemukset**
- IV.3.1 Sellaista yhdistelmävalmistetta koskeva hakemus, joka sisältää yksittäisiä vaikuttavia aineita, joille on jo myönnetty myyntilupa eläinlääkkeessä tapahtuvaa käyttöä varten Euroopan talousalueella, on toimitettava 20 artiklan mukaisesti.
- Sellaista yhdistelmävalmistetta koskeva hakemus, joka sisältää vähintään yhtä uutta vaikuttavaa ainetta, jolle ei ole vielä myönnetty myyntilupaa eläinlääkkeessä Euroopan talousalueella, on toimitettava 8 artiklan mukaisesti.
- IV.3.2 Hakemuksista, jotka esitetään 20 artiklan mukaisesti, on toimitettava täydellinen 1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä asiakirja-aineisto.
- IV.3.3 Vaikuttavien aineiden yhdistelmän osalta on toimitettava valideihin terapeuttisiin periaatteisiin perustuvat vankat tieteelliset perustelut, kliiniset tiedot mukaan lukien, jotka osoittavat kaikkien vaikuttavien aineiden tarpeen ja vaikutuksen hoidon aikana.
- IV.3.4 Yhdistelmävalmisteen osalta on yleensä toimitettava kaikki turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot eikä yksittäisten vaikuttavien aineiden turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja vaadita, paitsi niiden yksittäisten farmakologisten ominaisuuksien selventämiseksi.
- IV.3.5 Jos hakijan saatavilla on riittävän yksityiskohtaisia tietoja tunnetun yksittäisen vaikuttavan aineen turvallisuudesta ja tehosta, nämä tiedot voidaan toimittaa, jotta yhdistelmävalmisteella ei tarvitsisi tehdä tiettyjä tutkimuksia tai toimittaa niistä merkityksellisiä tietoja. Siinä tapauksessa on tutkittava myös vaikuttavien aineiden mahdollinen yhteisvaikutus.
- IV.3.6 Yhdistelmävalmisteelle on tehtävä käyttäjäturvallisuuden arviointi, ympäristöriskien arviointi, jäämien poistumista koskevat tutkimukset ja kliiniset tutkimukset.
- IV.3.7 Kohde-eläinturvallisuutta koskeva tutkimus on tehtävä lopullisella formulaatiolla, ellei tutkimuksen poisjättäminen ole perusteltua.
- IV.4 Tietoiseen suostumukseen perustuvat hakemukset**
- IV.4.1 Hakemukset, jotka perustuvat 21 artiklaan, koskevat valmisteita, joilla on sama koostumus, lääkekuoto ja valmistusprosessi (mukaan lukien raaka-aineet ja lähtöaineet, prosessiparametrit ja valmistuspaikat) kuin jo myyntiluvan saaneilla eläinlääkkeillä.
- IV.4.2 Tällaisten hakemusten asiakirja-aineiston on sisällettävä ainoastaan liitteessä I olevan 1A ja 1B osan (1–6.4 kohdan) mukaiset tiedot edellyttäen, että jo myyntiluvan saaneen eläinlääkkeen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle kirjallisen suostumuksensa viitata kyseisen valmisteen asiakirja-aineiston 1C, 2, 3 ja 4 osan sisältämiin tietoihin. Tällöin ei ole tarpeen toimittaa laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia kriittisiä asiantuntijalausuntoja. Hakijan on liitettävä hakemukseensa todiste kirjallisesta suostumuksesta.
- IV.5 Kirjallisuustietoihin perustuvat hakemukset**
- IV.5.1 Seuraavat erityissäännöt koskevat eläinlääkkeitä, joiden vaikuttavilla aineilla on 22 artiklassa tarkoitettu ”vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö”, tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

▼ M1

- IV.5.2 Täydellinen (1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä) asiakirja-aineisto on toimitettava. Hakijan on toimitettava tämän liitteen 1 ja 2 osan mukaiset tiedot. 3 ja 4 osasta on toimitettava yksityiskohtainen tieteellinen julkaisuluettelo sekä tiedot, jotka osoittavat, että kirjallisuusviitteiden ja eläinlääkkeen välillä on turvallisuuden ja tehon kannalta merkityksellinen yhteys. Kirjallisuustietoja voidaan joutua täydentämään joillakin valmistetta koskevilla asiakirjoilla, esimerkiksi käyttäjäturvallisuuden ja ympäristöriskien arvioinneilla tai jäämätutkimustiedoilla, joilla perustellaan ehdotetut varoajat.
- IV.5.3 Vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön osoittamiseksi sovelletaan IV.5.3.1–IV.5.3.12 osassa vahvistettuja erityissääntöjä.
- IV.5.3.1 Eläinlääkkeiden ainesosien vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön osoittamisessa on otettava huomioon seuraavat tekijät:
- a) aika, jona vaikuttavaa ainetta on käytetty säännöllisesti kohde-eläinlajilla ehdotettua antoreittiä ja annosteluohjelmaa käyttäen;
 - b) vaikuttavien aineiden käytön määrälliset näkökohdat ottaen huomioon, missä määrin ja kuinka laajalla maantieteellisellä alueella aineita on käytännössä käytetty;
 - c) vaikuttavia aineita kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrään);
 - d) tieteellisten arvioiden keskinäinen yhdenmukaisuus.
- IV.5.3.2 Eri vaikuttavien aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä eläinlääkkeenä unionissa.
- IV.5.3.3 Eläinlääkinnällinen käyttö ei tarkoita pelkästään käyttöä myyntiluvan saaneena eläinlääkkeenä. Vakiintuneella eläinlääkinnällisellä käytöllä tarkoitetaan käyttöä kohde-eläinlajilla tiettyyn terapeuttiseen tarkoitukseen.
- IV.5.3.4 Jos vakiintuneessa käytössä olevaa ainetta ehdotetaan täysin uusiin käyttöaiheisiin, ei voida pelkästään viitata vakiintuneeseen eläinlääkinnälliseen käyttöön. Uudesta käyttöaiheesta on esitettävä lisätietoja, asianmukaiset turvallisuus- ja jäämätutkimukset sekä prekliiniset ja kliiniset tiedot, ja tällaisessa tapauksessa 21 artiklaan perustuvat hakemukset eivät ole mahdollisia.
- IV.5.3.5 Hakijan toimittamien julkaistujen asiakirjojen on oltava julkisesti saatavilla, ja niiden on oltava hyvämaineisen lähteen julkaisemia ja mieluiten vertaisarvioituja.
- IV.5.3.6 Asiakirjojen on sisällettävä riittävän yksityiskohtaiset tiedot riippumattoman arvioinnin tekemiseksi.

▼ **M1**

- IV.5.3.7 Asiakirjojen on katettava kaikki valmisteen turvallisuuden ja/tai tehon arviointiin liittyvät näkökohdat, kun valmistetta käytetään ehdotettuun käyttöaiheeseen kohde-eläinlajilla ehdotettua antoreittiä ja anto-ohjelmaa noudattaen. Asiakirjoissa on oltava katsaus aiheeseen liittyvään kirjallisuuteen tai viittaus tällaiseen katsaukseen, jossa otetaan huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista ja erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut.
- IV.5.3.8 Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Vakiintunutta eläinlääkinnällistä käyttöä koskevien sääntöjen osalta on erityisesti korostettava, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologiisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakija antaa asianmukaisesti selvityksen ja perustelut näiden tietolähteiden käytölle.
- IV.5.3.9 Julkisten arviointilausuntojen tai julkisuusperiaatetta toteuttavien tiivistelmien ei voida katsoa antavan riittäviä tietoja, lukuun ottamatta arviointiraporttia, jonka lääkevirasto julkaisee jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan hakemuksen arvioinnin jälkeen ja jota voidaan käyttää asianmukaisella tavalla kirjallisuutena, erityisesti turvallisuustutkimusten osalta.
- IV.5.3.10 Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota, ja on perusteltava, miksi hyväksyttävän turvallisuus- ja/tai tehoston osoittamista voidaan pitää riittävänä, vaikka jotkin tiedot puuttuvat.
- IV.5.3.11 Turvallisuutta ja tehoa koskevissa kriittisissä asiantuntijalausunnoissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää merkityksellisinä. On arvioitava, voidaanko kirjallisuudessa tutkittu valmiste yhdistää tyydyttävästi tai tieteellisesti valmisteeseen, jolle on haettu myyntilupaa, näiden valmisteiden eroista huolimatta.
- IV.5.3.12 Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä valmisteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.
- IV.6 Suppeita markkinoita koskevat hakemukset**
- IV.6.1 Myyntilupa voidaan myöntää suppeille markkinoille ilman kattavia turvallisuutta ja/tai tehoa koskevia tietoja, jos hakija osoittaa 23 artiklassa säädetyllä tavalla, että valmiste on tarkoitettu käytettäväksi suppeilla markkinoilla ja että uuden valmisteen saatavuudesta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät joidenkin tässä liitteessä vaadittujen turvallisuutta tai tehoa koskevien tietojen toimittamatta jättämiseen.
- IV.6.2 Hakijan on tällaisten hakemusten osalta toimitettava tämän liitteen 1 ja 2 osan mukaiset tiedot.
- IV.6.3 Joitakin tässä liitteessä vaadittuja turvallisuutta tai tehoa koskevia tietoja voidaan 3 ja 4 osan osalta jättää toimittamatta. Niiden turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen laajuuden määrittämisessä, jotka voidaan jättää pois, on otettava huomioon lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet.

▼ **M1**

- IV.7 Poikkeuksellisissa olosuhteissa tehtävät hakemukset**
- IV.7.1 Eläinlääkkeelle voidaan poikkeuksellisissa eläinterveyteen tai kansanterveyteen liittyvissä olosuhteissa myöntää myyntilupa 25 artiklan nojalla tietyin erityisvelvoittein, edellytyksin ja/tai rajoituksin.
- IV.7.2 Hakijan on tällaista hakemusta varten toimitettava tässä liitteessä kuvattu 1 osa sekä perustelut sille, miksi kyseisen eläinlääkkeen välittömästä saatavuudesta markkinoilla koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät tiettyjen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien asiakirjojen toimittamatta jättämiseen.
- IV.7.3 Tiedot tässä liitteessä vaaditut laatua, turvallisuutta tai tehoa koskevat tiedot voidaan 2, 3 ja 4 osan osalta jättää pois, jos hakija perustelee, ettei kyseisiä tietoja voida esittää hakemuksen toimittamisen yhteydessä. Jotta voidaan määrittää kaikkia tällaisia hakemuksia koskevat olennaiset vaatimukset, on otettava huomioon lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet.
- IV.7.4 Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia voidaan edellyttää osana myyntiluvan ehtoja, ja tutkimukset on suunniteltava, suoritettava, analysoitava ja esitettävä tässä liitteessä vahvistettujen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien kokeiden yleisten periaatteiden ja asiaa koskevien ohjeasiakirjojen mukaisesti riippuen siitä, mitä asiaa tutkimuksessa käsitellään.

V JAKSO

TIETYN TYYPPISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

Tässä jaksossa vahvistetaan tietyn tyyppisiä eläinlääkkeitä koskevat erityisvaatimukset siltä osin kuin on kyse niiden sisältämien vaikuttavien aineiden luonteesta.

- V.1 Uusiin hoitomuotoihin liittyvät eläinlääkkeet**
- V.1.1 Yleiset vaatimukset**
- V.1.1.1 Uusiin hoitomuotoihin liittyvä eläinlääke voisi vaikuttavan aineen ja vaikutustavan mukaan kuulua johonkin seuraavista kolmesta valmisteryhmästä:
- a) muut eläinlääkkeet kuin biologiset eläinlääkkeet;
 - b) muut biologiset eläinlääkkeet kuin immunologiset eläinlääkkeet;
 - c) immunologiset eläinlääkkeet.
- V.1.1.2 Tämän asetuksen 4 artiklan 43 kohdassa määriteltyjä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevissa myyntilupahakemuksissa on yleisesti ottaen noudatettava tämän liitteen II tai III jaksossa kuvattuja muoto- ja tietovaatimuksia sen mukaan, miten uusi hoitomuoto on luokiteltu. Tavallisesti on toimitettava 1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä täydellinen asiakirja-aineisto II tai III jaksossa kuvattujen vaatimusten ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Perustelluissa tapauksissa voi olla mahdollista poiketa tämän liitteen vaatimuksista. Soveltuvissa tapauksissa ja kun otetaan huomioon uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden erityispiirteet, lisävaatimukset saattavat olla aiheellisia tietyn tyyppisille valmis-teille.

▼ **M1**

- V.1.1.3 Uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden valmistusprosessien on oltava hyvien tuotantotapojen (GMP) periaatteiden mukaisia, ja niitä on tarvittaessa mukautettava kyseisten valmisteiden erityisluonteeseen huomioon ottamiseksi. Uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä varten on laadittava ohjeet, joissa otetaan asianmukaisesti huomioon niiden valmistusprosessin erityisluonne.
- V.1.1.4 Uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden käyttöön saattaa liittyä erityisiä riskejä kunkin valmisteiden erityisluonteesta riippuen. Tällaiset riskit on tunnistettava riskiprofilointimenetelmällä, jolla tunnistetaan tiettyyn valmisteeseen liittyvät riskit ja näihin riskeihin vaikuttavat riskitekijät. Tässä yhteydessä riskejä ovat kaikki mahdolliset epäsuotuisat vaikutukset, joita uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden käytöllä saattaa olla ja jotka ovat kohdepopulaation ja/tai käyttäjän, kuluttajan ja/tai ympäristön kannalta huolta aiheuttavia. Riskianalyysi voi kattaa koko kehityksen. Riskitekijöitä, jotka voidaan ottaa huomioon, ovat lähtöaineen (solut jne.) alkuperä, vaikutustapa eläimessä (lisääntyminen, immuunivasteen käynnistyminen, pysyvyys elimistössä jne.), solujen käsittelyaste (esimerkiksi valmistusprosessi), vaikuttavan aineen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyliin tai rakenneaineisiin, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski, ennakoimattomaan kohteeseen kohdistuvat vaikutukset sekä anto- tai käyttötapa.
- V.1.1.5 Tunnistettuja riskejä ja riskitekijöitä koskevien tietojen arvioinnin perusteella on vahvistettava kunkin tiettyyn valmisteeseen liittyvän yksittäisen riskin profiili, jota voidaan käyttää sen määrittämiseksi ja perustelemiseksi, että toimitetut tiedot antavat tarvittavat takeet laadusta, turvallisuudesta ja tehosta ja tukevat riittävästi myyntilupahakemusta, etenkin niiden uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden näkökohtien osalta, joita nykytietämys ei kata.
- V.1.1.6 Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä tai tutkimuksia voidaan harkita tapauskohtaisesti, jotta voitaisiin puuttua valmisteiden hyväksymisen yhteydessä ilmenneisiin puutteellisiin tietoihin tai epävarmuustekijöihin. Jotta voidaan havaita haittavaikutusten varhaiset tai viipeellä ilmenevät merkit, estää tällaisten haittavaikutusten kliiniset seuraukset ja varmistaa oikea-aikainen hoito sekä saada tietoa uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden pitkän aikavälin turvallisuudesta ja tehosta, riskinhallintasuunnitelmassa on esitettävä yksityiskohtaisesti toimenpiteet, jotka on suunniteltu tällaisen seurannan varmistamiseksi.
- V.1.1.7 Kaikkiin niihin uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden osalta, joita eläinlääketieteessä pidetään kehittyvinä aloina, on suositeltavaa pyytää lääkevirastolta neuvontaa hyvissä ajoin ennen myyntilupasiakirjojen toimittamista, jotta valmiste voidaan luokitella, määrittää sovellettava asiakirja-aineiston rakenne ja saada asiaankuuluvaa tietoa siitä, mitkä lisätiedot saattavat olla tarpeen laadun, turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.
- V.1.2 **Laatuvaatimukset**
- V.1.2.1 Tavallisesti on toimitettava kuvaus koostumuksesta, valmistusmenetelmästä, tuotannon johdonmukaisuudesta, lähtöaineiden tarkastuksista, valmistusprosessin aikana suoritetuista tarkastuksista, lopputuotteen testauksesta mukaan lukien vaikuttavan aineen aktiivisuuskoe tai kvantifiointi sekä säilyvyystiedot.

▼ **M1**

- V.1.2.2 Tietovaatimusten, jotka koskevat biologista alkuperää olevien ja biologisiksi tai immunologisiksi lääkkeiksi luokiteltujen uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden valmistusta ja testausta, on tavallisesti vastattava biologisia tai immunologisia lääkkeitä koskevia tietovaatimuksia (sellaisina kuin ne on kuvattu tämän liitteen III jaksossa), mukaan lukien tarvittava asianmukainen voimakkuuskoe. Soveltuvissa tapauksissa voidaan asettaa lisävaatimuksia koskien esimerkiksi soluja ja vektorigeenikonstrukteja.
- V.1.2.3 Kemiallisen synteessin avulla valmistettuihin, uusiin hoitomuotoihin liittyviin eläinlääkkeisiin sovelletaan yleisesti muita kuin biologisia eläinlääkkeitä koskevia tietovaatimuksia (sellaisina kuin ne on kuvattu tämän liitteen II jaksossa). Soveltuvissa tapauksissa voidaan asettaa lisävaatimuksia, esimerkiksi asianmukainen voimakkuuskoe.
- V.1.3 **Turvallisuusvaatimukset**
- V.1.3.1 Valmisteen luonteesta ja aiotusta käyttötarkoituksesta riippuen lisätiedot, joiden avulla arvioidaan turvallisuutta kohde-eläimelle, käyttäjälle, kuluttajalle tai ympäristölle, saattavat olla merkityksellisiä, sillä ne määritetään kussakin tapauksessa riskianalyysin perusteella.
- V.1.3.2 Direktiivin 2001/18/EY vaatimukset on otettava huomioon, jos hoidetusta eläimestä itsestään voi tulla muuntogeeninen organismi. Vaikka direktiiviä 2001/18/EY sovelletaan muuntogeenisiä organismeja sisältäviin lopputuotteisiin, se on edelleen paras saatavilla oleva tekninen opas, jossa luetellaan tarvittavat tiedot. Keskeinen kysymys on erityisesti DNA:n integroitumisaste sukusoluihin (jolloin siirtyminen jälkeläisiin on mahdollista) tai geneettisesti muunneltujen solujen mahdollinen siirtyminen jälkeläisiin. On huomattava myös, että tämä ongelma ei ole täysin sama, kun on kyse seuraeläimistä tai elintarviketuotantoeläimistä (geneettisesti muunneltuja organismeja sisältävien tuotteiden käyttö ihmisravintona).
- V.1.3.3 Aineille, jotka on tarkoitettu integroitaviksi genomiin tai genomin muokkaukseen, on tehtävä asianmukaiset kokeet, joilla arvioidaan ei-aiotun kohteen muutosten ja/tai insertiomutageneesin riski.
- V.1.4 **Tehoa koskevat vaatimukset**
- V.1.4.1 Tehoa koskeviin tietoihin sovellettavat vaatimukset vaihtelevat pääasiassa sen mukaan, mikä on eläinlääkkeen käyttöaihe kohdelajilla. II tai III jaksossa vahvistettuja tehoa koskevia vaatimuksia voidaan soveltaa uusiin hoitomuotoihin liittyvään eläinlääkkeeseen sen mukaan, miten uusiin hoitomuotoihin liittyvä eläinlääke on luokiteltu ja mikä on sen suunniteltu käyttö kohdelajilla.
- V.1.4.2 Ilmoitettujen käyttöaiheiden tueksi on esitettävä kohdelajia koskevat asianmukaiset tiedot.
- V.1.5 **Tietynyyppisiä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset**
- V.1.5.1 **Periaatteet**
- V.1.5.1.1 Kun otetaan huomioon uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden erityispiirteet, laadun, turvallisuuden ja tehon arviointia koskevien vakiovaatimusten lisäksi voi olla aiheellista asettaa erityisvaatimuksia.

▼ **M1**

V.1.5.1.2 Seuraavissa jaksoissa käsitellään erityisvaatimuksia, jotka on otettava huomioon tietyn tyyppisten uusien hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden kohdalla. Nämä uusiin hoitomuotoihin liittyville eläinlääkkeille asetetut erityisvaatimukset muodostavat luettelon, joka ei kuitenkaan ole tyhjentävä ja jota voidaan joutua mukauttamaan kyseiseen valmisteeseen tapauskohtaisesti ja riskianalyysin perusteella.

V.1.5.1.3 Kaikissa tapauksissa ja erityisesti sellaisten uusien hoitomuotojen osalta, joiden katsotaan olevan kehittymässä eläinlääketieteen alalla, hakijoiden on tarpeen ottaa huomioon nykyinen eläinlääketieteellinen tietämys sekä lääkeviraston ja komission julkaisemat tieteelliset ohjeet tämän liitteen I jakson mukaisesti.

V.1.5.2 **Geeniterapiassa käytettävät eläinlääkkeet**

V.1.5.2.1 Geeniterapiavalmisteet ovat biologisia eläinlääkkeitä, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta, joka sisältää yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu siitä ja jota käytetään eläimissä tai annetaan eläimille geenisekvenssin säätelämiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi. Niiden terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan niiden sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

V.1.5.2.2 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

- a) on annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistuksessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollisen puuttumisen;
- b) mikro-organismien tai viruksen sisältävien valmisteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muunnoksesta, sekvenssianalyysistä, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudoksen- ja solutyypin osalta, mikro-organismien tai viruksen riippuvuudesta soluklusterin, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä;
- c) prosessiin ja valmisteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirja-aineiston asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan;
- d) plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti valmisteen koko säilyvyysajan osalta;
- e) geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen geneettistä muuntamista ja sen jälkeen sekä ennen mahdollista myöhemmin tehtävää jäädyttämistä/säilytystä ja sen jälkeen. Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosten tuotteita koskevia laatuvaatimuksia;

▼ **M1**

f) ei-aiottuun kohteeseen kohdistuvat insertiot (jotka aiheuttavat esimerkiksi kasvaimia/syöpää, aineenvaihdunnan häiriöitä) sekä insertiomutageneesi ja genotoksisuus (geneettisen materiaalin insertio ja DNA:ta muokkaavien proteiinien ilmentyminen genotoksisen sivuvaikutusten välittäjinä) kohde-eläinlajeissa on otettava huomioon;

g) solulinjaan siirtymistä koskevat tutkimukset on toimitettava, ellei muu ole perusteltua.

V.1.5.3 Regeneratiivisessa hoidossa, kudosuokkauksessa ja soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet

V.1.5.3.1 Regeneratiivisen hoidon katsotaan kattavan laajan valikoiman valmisteita ja hoitoja, joiden yleisenä tarkoituksena on toimintojen palauttaminen. Näihin hoitoihin kuuluu soluterapia, johon kudosuokkaus tuotteet sisältyvät.

V.1.5.3.2 Soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet ovat biologisia eläinlääkkeitä, jotka sisältävät soluja tai kudoksia tai koostuvat soluista tai kudoksista, joiden luonnetta tai toimintaa on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta merkityksellisiä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai soluja tai kudoksia ei ole tarkoitettu käytettäväksi samoihin olennaisiin toimintoihin vastaanottajassa ja luovuttajassa. Niillä esitetään olevan ominaisuuksia, jotka edistävät sairauden hoitoa, ehkäisemistä tai diagnosointia eläimen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen kautta taikka kudoksen uusiutumiseksi, korjaamiseksi tai korvaamiseksi, tai että niitä käytetään eläimissä tai annetaan eläimille näitä tarkoituksia varten.

V.1.5.3.3 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) lähtöaineina käytettävien eläinkudosten ja -solujen hankinnasta ja testauksesta on toimitettava yhteenvedotiedot. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia, niiden käyttö on perusteltava;

b) eläinten kudoksista ja soluista johtuva valmistusprosessissa mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoidessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määrittämissä menetelmissä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa;

c) solujen geneettiseen muuntamiseen on sovellettava geeniterapia-valmisteille määritettyjä teknisiä vaatimuksia;

d) on annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat tunnistamista, puhtautta (esim. vierasaineet ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava;

e) kaikkien vaikuttavien aineiden kanssa todennäköisesti (suoraan tai hajoamisen tai metaboloitumisen tuloksena) vuorovaikutuksessa olevien aineiden vaikutukset ja yhteisvaikutukset on tutkittava;

▼ **M1**

- f) jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoisen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten valmisteiden kuvausta.

V.1.5.4 **Erityisesti faagiterapiaan tarkoitetut eläinlääkkeet**

- V.1.5.4.1 Bakteriofagit ovat viruksia, joiden leviäminen riippuu niiden isäntäbakteereista ja joiden vaikutukset kohdentuvat tiettyihin bakteerikantoihin. Faagiterapiaa voidaan käyttää esimerkiksi antibioottien vaihtoehtona. Bakteriofagit koostuvat yleensä genomista, joka koostuu yksi- tai kaksisäikeisestä DNA:sta tai RNA:sta pakattuna proteiiniuoreen. Koska aiotut hoitokohteet vaihtelevat ja bakteriofagit ovat spesifejä, taudin aiheuttavan bakteerikannan torjuntaan on valittava soveltuva bakteriofagikanta tapauskohtaisesti kunkin taudinpurkauksen osalta.
- V.1.5.4.2 Lopputuotteessa käytettäviksi tarkoitettujen bakteriofagien laatu ja määrä yleensä vaihtelevat. Bakteriofageilla ei tavallisesti ole kiinteää laadullista ja määrällistä koostumusta, koska faageja on mukautettava jatkuvasti. Tämän vuoksi on luotava bakteriofagikantojen siemenkanta ja ylläpidettävä sitä (verrattavissa useaan kantaan perustuvaan lähestymistapaan).
- V.1.5.4.3 Bakteriofagit sekä niiden valmistusta varten olevat isäntäbakteerit tai kantasolupankit on mieluiten tuotettava master seed -kantaan perustuen. On annettava vahvistus siitä, että käytetty bakteriofagi on lyytinen.
- V.1.5.4.4 Resistenssigeenien puuttuminen ja virulenssitekijöitä koodaavien geenien puuttuminen on osoitettava kaikissa master seed -kannoissa.
- V.1.5.4.5 Käyttöaiheena on oltava yhden tai useamman infektion tai tartuntataudin profylaktinen, metafylaktinen ja/tai terapeuttinen hoito. Hoidon teho liittyy faagien lyyttiseen aktiivisuuteen, joka saa bakteriofageissa aikaan bakteereja tappavan vaikutuksen, joka kohdistuu kyseiseen bakteerikantaan.
- V.1.5.4.6 Geneettisesti muunnettujen faagien osalta on kuvattava geneettinen muuntaminen.
- V.1.5.5 **Nanoteknologiaan perustuvat eläinlääkkeet**
- V.1.5.5.1 Nanoteknologiaa pidetään ensisijaisesti teknologiana, joka tuottaa kantaja-aineita kemiallisesti syntetisoiduille aineille, mutta kyse voi olla myös biologisten aineiden kantajista. Nanopartikkeleita käyttämällä saatetaan pystyä valvomaan heikosti liukenevien aineiden tai myrkyllisten yhdisteiden kuljetusta.
- V.1.5.5.2 ”Nanoteknologialla” tarkoitetaan nanomateriaalien suunnittelua, karakterisointia ja tuotantoa säätämällä niiden muotoa ja kokoa nanomittakaavassa (enintään noin 100 nm).
- V.1.5.5.3 ”Nanopartikkeleilla” katsotaan olevan kaksi tai useampia ulottuvuuksia nanomittakaavassa.
- V.1.5.5.4 Lääkkeitä kuljettavat nanopartikkelit ovat merkityksellisiä nanoteknologiatuotteita eläinlääkinnässä: nanopartikkelit konjugoidaan aineisiin farmakokineettisten ja/tai farmakodynaamisten ominaisuuksien muuttamiseksi. mRNA-lääkkeet sen sijaan on kapseloitu nanohiukkasten kuljetusjärjestelmiin.

▼ M1

V.1.5.5.5 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen laatuvaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

- a) partikkelien kokojakauma on määritettävä;
- b) on käytettävä soveltuvaa *in vitro* -testiä, jolla tutkitaan niiden toimintaa ja mahdollista kuljetuskykyä (kun niitä käytetään lääkkeen kantajana).

V.1.5.5.6 Turvallisuuden osalta voidaan todeta, että nanopartikkelien käytöstä lääkkeiden kuljetuksessa aiheutuvat vaarat voivat olla suurempia kuin perinteiset vaarat, joita kemialliset aineet aiheuttavat klassisissa kuljetusmatrikseissa. Sen vuoksi turvallisuuden osalta on otettava huomioon seuraavat näkökohdat:

- a) Lääkkeitä kuljettavat nanopartikkelit voivat vaikuttaa lääkkeen toksisuuteen. Vaikuttavan aineen toksisuus on valmistelleelle ratkaisevan tärkeää, mutta myös lääketta kuljettavan nanohiukkasen toksisuus on otettava huomioon, koska se voi aiheuttaa erityisiä riskejä (agglomeraatit, sytotoksisuus), saada aikaan epäpuhtauksia pintaan kiinnittymällä, tuottaa myrkyllisiä aineita hajoamisen tai liukenemisen välityksellä tai siirtyä fysiologisen esteen läpi (veriaivoeste, sikiö-istukkaeste, solu-tumakalvoeste jne.). Tässä yhteydessä
 - i) jos siirtyminen fysiologisen esteen läpi tapahtuu, nanohiukasten vaikutus lääkkeiden kuljetukseen on tutkittava vastaavissa elimissä;
 - ii) agglomeraattien vaikutusta on tutkittava eri kohde-elimissä keskittyen erityisesti pienempien verisuonten emboliariskiin;
 - iii) lääkkeiden kuljetukseen tarkoitettujen nanopartikkelien turvallisuuskysymykset voivat liittyä kumulatiiviseen vaikutukseen, hajoamisprofiiliin tai pysyvyyteen elimistössä, jolloin aiheutuu haittavaikutuksia kohteena olevien elinten toimintaan;
 - iv) turvallisuusongelmia voidaan havaita myös solutasolla. Solut eivät ehkä aina pysty eliminoimaan solukalvon läpi kulkeutuneita nanopartikkeleita, mikä aiheuttaa sytotoksisuutta erityisesti oksidatiivisen stressin takia. Tämä sytotoksisuus ja siihen liittyvät näkökohdat, kuten toksisten vapaiden radikaalien muodostuminen ja biopersistenssi, on voitava arvioida toksikologisilla määrittäyksillä.
- b) Lääkkeiden kuljetukseen tarkoitettujen nanopartikkelien sisältämien vaikuttavien aineiden toksikologiset ominaisuudet saattavat vaihdella, koska ne voivat jakautua eri tavoin eri sisäelimiin (liukenevuus biologisiin matrikseihin vaihtelee) tai koska ne voivat yllättäen ylittää erilaisia biologisia esteitä elimistössä, kuten aivoeste.
- c) Vaikuttaviin aineisiin liittyvät sivuvaikutukset voivat pahentua, kun kyseisiä aineita kuljetetaan nanopartikkeleilla.

▼ **M1**

d) Nanolääketieteessä on jo havaittu immuuniturvallisuuteen liittyviä ongelmia, kuten immunotoksisuutta (välitöntä vahinkoa immuunisoluille), immunostimulaatiota, immunosuppressiota ja immunomodulaatiota (kuten komplementtiaktivaatio, tulehdus, luontaisen tai adaptiivisen immunitetin aktivointi).

e) Nanopartikkelien kyky aiheuttaa tulehdus- tai allergisia reaktioita on otettava huomioon. Kyky tunkeutua verenvirtaan ja aiheuttaa tulehdusreaktioita voi johtaa yleistyneeseen suonensisäiseen hyytymiseen tai fibrinolyyysiin, joilla on muita seurauksia, kuten tromboosi. Siksi nanopartikkelien hemokompatibiliteetti on tarkistettava.

V.1.5.6 RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitetut valmisteet

V.1.5.6.1 Antisense-terapiaan ja interferenssiterapiaan tarkoitettuja valmisteita voidaan tuottaa synteisillä tai yhdistelmätekniikalla.

V.1.5.6.2 Antisense-RNA on yksisäikeinen RNA, joka on komplementaarinen proteiinin koodaavan lähetti-RNA:n kanssa, jonka kanssa se pariutuu estäen sen kääntämisen proteiiniksi.

V.1.5.6.3 RNA-interferenssi on biologinen prosessi, jossa RNA-molekyylit estävät geenin ilmentymisen tai translaation neutraloimalla kohteena olevat mRNA-molekyylit.

V.1.5.6.4 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) RNA-segmenttien vähimmäismäärä tilavuutta kohti on määritettävä osana lopputuotteen valvontatestejä, ja lisäksi on esitettävä vahvistus siitä, että RNA-segmentit ovat oikeassa järjestyksessä;

b) tiettyjen tämän liitteen II jakson soveltamisalaan kuuluvien antisense-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta saatetaan tarvita voimakkuuden biomääritys niiden myyntiin vapauttamistestausta varten;

c) säilyvyystutkimuksiin on sisällyttävä koe, jolla seurataan RNA-segmenttien hajoamisnopeutta ajan mittaan;

d) RNA-antisense-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta on käsiteltävä mahdollisia haitallisia vaikutuksia, jotka johtuvat sitoutumisesta aiottuun tai ei-aiottuun kohteeseen, sekä mahdollisia haitallisia vaikutuksia, jotka eivät liity antisense-terapiaan vaan jotka johtuvat esimerkiksi kertymisestä, proinflammatorisista vasteista ja aptameerisesta sitoutumisesta;

e) RNAi-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta on käsiteltävä ennakoimattoman kohteeseen kohdistuvan interferenssin mahdollisia haitallisia vaikutuksia (jotka johtuvat positiivisjuosteisesta RNAi-säikeestä) sekä mahdollista veri-aivoesteen ylittämistä ja aiheuttamia keskushermoston häiriöitä;

f) niiden RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta, jotka on tarkoitettu geeniterapiaan, on otettava huomioon geeniterapiassa käytettäviä eläinlääkkeitä koskevat vaatimukset.

▼ **M1**

- V.2 Rokoteantigeenin kantatiedosto**
- Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta ja poiketen 2 osan IIIb jaksosta otetaan käyttöön rokoteantigeenin kantatiedoston käsite.
- V.2.1 Periaatteet**
- V.2.1.1** Tässä liitteessä rokoteantigeenin kantatiedostolla tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, joka sisältää kaikki olennaiset laatuun koskevat tiedot jokaisesta kyseisen eläinlääkkeen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.
- V.2.1.2** Rokoteantigeenin kantatiedostojen käyttö on vapaaehtoista. Yhdistelmärokotteista on eriteltävä rokoteantigeenin kantatiedostoihin sisällytettävät rokoteantigeenit, ja jokaisesta rokoteantigeenistä on laadittava erillinen rokoteantigeenin kantatiedosto.
- V.2.1.3** Rokoteantigeenin kantatiedostoja toimitettaessa ja hyväksyttäessä on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita.
- V.2.2 Sisältö**
- Rokoteantigeenin kantatiedostoaineiston on sisällettävä V.2.2.1–V.2.3.3 osassa esitetyt tiedot, jotka on saatu tämän liitteen IIIb jakson 1 osan (Tiivistelmä asiakirja-aineistosta) ja 2 osan (Laatua koskevat asiakirjat) asiaankuuluvista kohdista:
- V.2.2.1 Tiivistelmä asiakirja-aineistosta (1 osa)**
- On toimitettava valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite sekä paikka (paikat), jossa vaikuttavan aineen valmistuksen ja valvonnan eri vaiheet on toteutettu, sekä jäljennökset vastaavista valmistusluvista.
- V.2.2.2 Ainesosien laadullinen ja määrällinen koostumus (2.A osa)**
- Vaikuttavan aineen täydellinen ja tarkka nimi (esimerkiksi virus- tai bakteerikanta, antigeeni) on ilmoitettava samalla tavalla kuin se on merkitty jokaiseen lopputuotteeseen. Tiedot vaikuttavan aineen kannalta merkityksellisestä lääkekehityksestä on toimitettava.
- V.2.2.3 Valmistusmenetelmän kuvaus (2.B osa)**
- Vaikuttavan aineen valmistusmenetelmän kuvaus on toimitettava, mukaan lukien tuotannon tärkeimpien vaiheiden validointi ja, soveltuvin osin tapauksissa, mahdollisen ehdotetun välivarastoinnin perustelut. Inaktivoitujen rokotteiden osalta on toimitettava vaikuttavan aineen inaktivoivaihetta koskevat merkitykselliset tiedot, mukaan lukien inaktivointiprosessin validointi.
- V.2.2.4 Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus (2.C osa)**
- V.2.2.4.1** Sovelletaan IIIb.2C jaksossa kuvattuja vaikuttavan aineen kannalta merkityksellisiä vakiovaatimuksia.
- V.2.2.4.2** Tiedot vaikuttavasta aineesta (esimerkiksi virus-/bakteerikannasta), substraateista/substraateista (solut, elatusaine) ja kaikista vaikuttavan aineen tuotannossa käytetyistä raaka-aineista (farmakopea tai muu kuin farmakopea, biologinen tai muu kuin biologinen) on toimitettava.

▼ **M1**

- V.2.2.4.3 Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, toteutettuja prosesseja ja lähtöaineiden kaikkien erien laadun varmistamiseksi suoritettavia kokeita koskevat tiedot ja kaikkien käytettyjen ainesosien eria koskevat tulokset.
- V.2.2.4.4 TSE:tä ja vierasaineita koskeva riskinarviointi on toimitettava soveltuviissa tapauksissa. On huomattava, että niiden lopputuotteiden osalta merkitykselliset kohdelajit, joiden kohdalla viitataan rokoteantigeenin kantatiedostoon, on otettava huomioon TSE:tä ja vierasaineita koskevissa riskinarvioinneissa. Rokoteantigeenin kantatiedostoon voidaan toimitetuista tiedoista riippuen lisätä käyttöä koskevia varoituksia tai rajoituksia, joita voidaan lieventää riskianalyysin aikana lopputuotteen osalta.
- V.2.2.4.5 Jos vaikuttava aine on saatu yhdistelmätekniikkaa käyttämällä, on toimitettava kaikki vastaavat merkitykselliset tiedot geneettisesti muunnetuista viruksista/bakteereista.
- V.2.2.5 Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit (2.D osa)
- Vaikuttavan aineen valmistuksen aikana suoritettaviin valvontatesteihin sovelletaan IIIb.2D jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia, mukaan lukien keskeisten valvontatestien validointi ja, soveltuviissa tapauksissa, mahdollisesti ehdotettu välivarastointi (ennen sekoittamista).
- V.2.2.6 Erien keskinäinen yhdenmukaisuus (2.F osa)
- Antigeenin valmistuksen yhdenmukaisuuden osoittamiseen sovelletaan IIIb.2F jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia.
- V.2.2.7 Säilyvyys (2.G osa)
- Antigeenin säilyvyyden osoittamiseen, mahdollinen välivarastointi mukaan lukien, sovelletaan IIIb.2G jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia.
- V.2.3 Arviointi ja todistukset
- V.2.3.1 Uusia rokoteantigenejä sisältävien rokotteiden osalta, joista ei ole vielä olemassa rokoteantigeenin kantatiedostoa, hakijan on toimitettava lääkevirastolle täydellinen myyntilupahakemusaineisto, joka sisältää kaikki rokoteantigeenien kantatiedostot, jotka vastaavat kutakin yksittäistä rokoteantigeeniä, jonka osalta rokoteantigeenin kantatiedostoa on tarkoitus käyttää. Lääkevirasto tekee rokoteantigeenin kantatiedoston tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin kantatiedostosta laaditaan unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.
- V.2.3.2 Osaa V.2.3.1 on sovellettava myös kaikkiin rokotteisiin, jotka koostuvat rokoteantigeenien uudesta yhdistelmästä, riippumatta siitä, onko yksi tai useampi näistä rokoteantigeneistä osa unionissa jo myyntiluvan saanutta rokotetta.
- V.2.3.3 Lääkevirasto tekee tieteellisen ja teknisen arvioinnin unionissa hyväksytyä rokotetta koskevan rokoteantigeenin kantatiedoston sisältöön tehtävistä muutoksista. Myönteisen arvioinnin tuloksena lääkevirasto antaa rokoteantigeenin kantatiedostolle unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.

▼ **M1**

- V.3 **Useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto**
- V.3.1 Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta ja poiketen 2 osan IIIb jakson säännöksistä otetaan käyttöön useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto.
- V.3.2 Useita kantoja koskevalla asiakirja-aineistolla tarkoitetaan yhtä aineistoa, joka sisältää tarvittavat tiedot erilaisten kantavaihtoehtojen tai -yhdistelmien ainutkertaista ja yhtä, perusteellista tieteellistä arviointia varten, jotta voidaan myöntää myyntilupa antigeenirakenteeltaan muuntuvia viruksia tai bakteereja vastaan annettaville inaktivoituille rokotteille, joiden osalta tarvitaan nopeita tai toistuvia muutoksia rokoteformulaatioiden koostumuksessa, jotta varmistetaan rokotteiden teho kulloisessakin epidemiologisessa tilanteessa. Sen epidemiologisen tilanteen mukaan, jossa rokotetta on tarkoitus käyttää, voidaan lopullisen tuotteen formuloimiseksi valita useita asiakirja-aineistoon sisältyvistä kannoista.
- V.3.3 Kutakin useita kantoja koskevaa asiakirja-aineistoa voidaan soveltaa vain yhteen tietyn taudin viruslajiin, bakteerisukuun tai vektoriin: eri heimoihin, sukuihin tai lajeihin kuuluvia viruksia tai eri heimoihin tai sukuihin kuuluvia bakteereja ei voida hyväksyä useita kantoja koskevassa asiakirja-aineistossa.
- V.3.4 Kun on kyse sellaisia useita kantoja koskevista uusista myyntilupahakemuksista, joiden osalta tietyille virukselle/bakteerille/taudille ei ole jo myyntiluvan saanutta useita kantoja sisältävää rokotetta, lääkeviraston on ennen hakemuksen jättämistä vahvistettava, että useita kantoja koskevaa toimintatapaa on mahdollista käyttää.
- V.3.5 Useita kantoja koskevia asiakirja-aineistoja toimitettaessa on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita.
- V.4 **Rokotealustateknologia**
- V.4.1 Periaatteet
- V.4.1.1 Rokotealustateknologia on kokoelma tekniikoita, joilla on yhteinen kantaja tai vektori, jota on muunnettu eri antigeenillä tai useilla antigeeneillä kutakin rokotealustan avulla kehitettyä rokotetta varten. Tämä kattaa muiden muassa proteiinipohjaiset alustat (virusten kaltaiset partikkelit), DNA-rokotealustat, mRNA-pohjaiset alustat, replikonit (itsenäisesti replikoituva RNA) sekä virus- ja bakteerivektori-rokotteet.
- V.4.1.2 Rokotealustateknologian pohjalta valmistettujen immunologisten eläinlääkkeiden myyntilupahakemusten osalta katsotaan, että niihin voidaan soveltaa kevennettyjä tietovaatimuksia. Valmistajan on toimitettava täydellinen asiakirja-aineisto ensimmäisestä valmisteesta, joka perustuu tiettyyn kohdelajiin liittyvään alustateknologiaan. Hakija voi ensimmäistä (täydellistä) alustateknologiaan perustuvaa asiakirja-aineistoa toimittaessaan toimittaa samassa yhteydessä ”alustateknologian kantatiedoston”, joka sisältää kaikki alustaan liittyvät tiedot, joista ollaan tieteellisesti kohtuullisen varmoja ja jotka säilyvät muuttumattomina riippumatta siitä, mitä antigeenejä tai geenejä alustalle on lisätty. Alustateknologian kantatiedostoon sisällytettävien tietojen luonne riippuu alustatyypistä.
- V.4.1.3 Kun alustateknologian kantatiedosto on sertifioitu, todistusta voidaan käyttää täyttämään asiaankuuluvat tietovaatimukset myöhemmissä myyntilupahakemuksissa, jotka perustuvat samaan alustaan ja jotka on tarkoitettu samalle kohdelajille.

▼ **M1**

V.4.2 Arviointi ja todistukset

V.4.2.1 Alustateknologian kantatiedostoja toimitettaessa on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita. Lääkevirasto tekee alustateknologian kantatiedoston tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena alustateknologian kantatiedostosta laaditaan unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon on liitettävä arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.

V.4.2.2 Lääkevirasto tekee tieteellisen ja teknisen arvioinnin unionissa hyväksytyä rokotetta koskevan alustateknologian kantatiedoston sisältöön tehtävistä muutoksista.

V.4.2.3 Myönteisen arvioinnin tuloksena lääkevirasto antaa alustateknologian kantatiedostolle unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen.

V.5 **Myyntiluvan saaneet homeopaattiset eläinlääkkeet**

V.5.1 **Laatu (2 osa)**

85 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia eläinlääkkeitä koskeviin myyntilupa-asiakirjoihin sovelletaan II.2 jakson 2 osan säännöksiä seuraavin muutoksin:

V.5.2 **Terminologia**

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

V.5.3 **Lähtöaineiden tarkastus**

Hakemukseen sisällytettäviä tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineksista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen, luvan saaneeseen homeopaattiseen eläinlääkkeeseen lisättävään laimennukseen, on täydennettävä lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

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

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

▼ **M1****V.5.4 Lopullisen lääkkeen valvontatellit**

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

Kaikki toksikologisesti merkitykselliset ainesosat on tunnistettava ja niiden pitoisuus on määritettävä. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti merkityksellisten ainesosien tunnistaminen ja/tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessin validoinnin avulla.

V.5.5 Säilyvyyskokeet

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

V.5.6 Turvallisuutta koskevat asiakirjat (3 osa)

3 osaa sovelletaan tämän asetuksen 4 artiklan 10 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin seuraavien vaatimusten mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta annetun komission asetuksen (EU) N:o 37/2010 (7) säännösten soveltamista.

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

(7) Komission asetukset (EU) N:o 37/2010, annettu 22 päivänä joulukuuta 2009, farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta (EUVL L 15, 20.1.2010, s. 1).”



LIITE III

**LUETTELO 136 ARTIKLAN 1 KOHDASSA TARKOITETUISTA
VELVOLLISUUKSISTA**

- 1) hakijan asemaan liittyvä velvollisuus antaa 6 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuja tarkkoja tietoja ja asiakirjoja;
- 2) velvollisuus antaa 62 artiklan mukaisesti jätetyssä hakemuksessa kyseisen artiklan 2 kohdan b alakohdassa tarkoitettut tiedot;
- 3) velvollisuus noudattaa 23 ja 25 artiklassa tarkoitettuja edellytyksiä;
- 4) velvollisuus noudattaa 36 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja eläinlääkkeen myyntiluvan ehtoja;
- 5) velvollisuus muuttaa myyntiluvan ehtoja tarvittaessa tekniikan ja tieteen kehityksen huomioon ottamiseksi, jotta eläinlääkkeen valmistus ja tarkastus olisi yleisesti hyväksytyjen tieteellisten menetelmien mukaista, siten kuin 58 artiklan 3 kohdassa säädetään;
- 6) velvollisuus pitää valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja pakkausmerkinnät nykyisen tieteellisen tietämyksen tasalla, siten kuin 58 artiklan 4 kohdassa säädetään;
- 7) velvollisuus kirjata valmistetietokantaan päivämäärät, jolloin hakijan myyntiluvan saaneet eläinlääkkeet on saatettu markkinoille, ja tiedot kunkin eläinlääkkeen saatavuudesta kussakin asiaankuuluvassa jäsenvaltiossa ja tarvittaessa päivämäärät, jolloin kyseiset myyntiluvat on mahdollisesti keskeytetty tai peruutettu, sekä kyseisen eläinlääkkeen myyntimääriin liittyvät tiedot, siten kuin 58 artiklan 6 ja 11 kohdassa säädetään;
- 8) velvollisuus toimittaa asetetussa määräajassa toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston pyynnöstä tietoja sen osoittamiseksi, että hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, siten kuin 58 artiklan 9 kohdassa säädetään;
- 9) velvollisuus ilmoittaa uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia myyntiluvan ehtoihin, ilmoittaa toimivaltaisten viranomaisten asettamista kielloista ja rajoituksista maissa, joissa eläinlääke on saatettu markkinoille, tai toimittaa lääkkeen riskien ja hyötyjen arviointiin mahdollisesti vaikuttavia tietoja, siten kuin 58 artiklan 10 kohdassa säädetään;
- 10) velvollisuus saattaa eläinlääke markkinoille myyntiluvan sisältämän valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen sisällön mukaisesti;
- 11) velvollisuus kirjata hakijan myyntiluvan saaneisiin eläinlääkkeisiin liittyvät epäillyt haittatapahtumat ja ilmoittaa niistä 76 artiklan 2 kohdan mukaisesti;
- 12) velvollisuus kerätä tiettyjä lääketurvatoimintatietoja 73 artiklan 2 kohdassa lueteltujen tietojen lisäksi sekä suorittaa markkinoille saattamisen jälkeistä valvontaa koskevia tutkimuksia 76 artiklan 3 kohdan mukaisesti;
- 13) velvollisuus varmistaa, että yleiset tiedonannot lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyjä koskevista tiedoista esitetään asiallisesti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia, sekä ilmoittaa niistä lääkevirastolle, siten kuin 77 artiklan 11 kohdassa säädetään;
- 14) velvollisuus käyttää lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista varten kattavaa lääketurvajärjestelmää, johon kuuluu lääketurvajärjestelmän kantatiedoston ylläpito 77 artiklan mukaisesti;

▼B

- 15) velvollisuus toimittaa lääkeviraston pyynnöstä kopio lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta, siten kuin 79 artiklan 6 kohdassa säädetään;
- 16) velvollisuus suorittaa signaalien hallinnointiprosessi ja kirjata prosessin tulokset 81 artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisesti;
- 17) velvollisuus toimittaa lääkevirastolle kaikki saatavilla olevat unionin etua koskevan asian käsittelypyyntöön liittyvät tiedot 82 artiklan 3 kohdan mukaisesti.



LIITE IV

VASTAAVUUSTAULUKKO

| Direktiivi 2001/82/EY | Tämä asetus |
|----------------------------------|----------------------------|
| 1 artikla | 4 artikla |
| 2 artiklan 1 kohta | 2 artiklan 1 kohta |
| 2 artiklan 2 kohta | 3 artikla |
| 2 artiklan 3 kohta | 2 artiklan 2, 3 ja 4 kohta |
| 3 artikla | 2 artiklan 4 kohta |
| 4 artiklan 2 kohta | 5 artiklan 6 kohta |
| 5 artikla | 5 artikla |
| 5 artiklan 1 kohdan toinen virke | 38 artiklan 3 kohta |
| 5 artiklan 2 kohta | 58 artiklan 1 kohta |
| 6 artiklan 1 ja 2 kohta | 8 artiklan 3 kohta |
| 6 artiklan 3 kohta | 8 artiklan 4 kohta |
| 7 artikla | 116 artikla |
| 8 artikla | 116 artikla |
| 8 artiklan kolmas virke | |
| 9 artikla | 9 artikla |
| 10 artikla | 112 artikla |
| 11 artikla | 113, 114 ja 115 artikla |
| 12 artikla | 8 artikla |
| 13 artiklan 1 kohta | 18 artikla |
| 13 artiklan 2 kohta | 4 artiklan 8 ja 9 kohta |
| 13 artiklan 3 ja 4 kohta | 19 artikla |
| 13 artiklan 5 kohta | 38, 39 ja 40 artikla |
| 13 artiklan 6 kohta | 41 artikla |
| 13 a artikla | 22 artikla |
| 13 b artikla | 20 artikla |
| 13 c artikla; | 21 artikla |
| 14 artikla | 35 artikla |
| 16 artikla | 85 artikla |
| 17 artikla | 86 artikla |
| 18 artikla | 87 artikla |
| 19 artikla | 85 artikla |
| 20 artikla | 85 artikla |
| 21 artiklan 1 kohta | 47 artikla |
| 21 artiklan 2 kohta | 46 artikla |
| 22 artikla | 48 artikla |

▼B

| Direktiivi 2001/82/EY | Tämä asetus |
|-----------------------|---------------------|
| 23 artikla | 28 ja 29 artikla |
| 24 artikla | 30 artikla |
| 25 artikla | 33 artikla |
| 26 artiklan 3 kohta | 25 ja 26 artikla |
| 27 artikla | 58 artikla |
| 27 a artikla | 58 artiklan 6 kohta |
| 27 b artikla | 60 artikla |
| 28 artikla | 5 artiklan 2 kohta |
| 30 artikla | 37 artikla |
| 31 artikla | 142 ja 143 artikla |
| 32 artikla | 49 ja 52 artikla |
| 33 artikla | 54 artikla |
| 35 artikla | 82 artikla |
| 36 artikla | 83 artikla |
| 37 artikla | 84 artikla |
| 38 artikla | 84 artikla |
| 39 artikla | 60 artikla |
| 40 artikla | 129 artikla |
| 44 artikla | 88 artikla |
| 45 artikla | 89 artikla |
| 46 artikla | 90 artikla |
| 47 artikla | 90 artikla |
| 48 artikla | 92 artikla |
| 49 artikla | 90 artikla |
| 50 artikla | 93 ja 96 artikla |
| 50 a artikla | 95 artikla |
| 51 artikla | 89 artikla |
| 52 artikla | 97 artikla |
| 53 artikla | 97 artikla |
| 55 artikla | 97 artikla |
| 56 artikla | 97 artikla |
| 58 artikla | 10 ja 11 artikla |
| 59 artikla | 12 artikla |
| 60 artikla | 11 artiklan 4 kohta |
| 61 artikla | 14 artikla |
| 64 artikla | 16 artikla |
| 65 artikla | 99 ja 100 artikla |
| 66 artikla | 103 artikla |

▼B

| Direktiivi 2001/82/EY | Tämä asetus |
|--------------------------|---------------------|
| 67 artikla | 34 artikla |
| 68 artikla | 103 artikla |
| 69 artikla | 108 artikla |
| 70 artikla | 111 artikla |
| 71 artikla | 110 artikla |
| 72 artikla | 73 artikla |
| 73 artikla | 73 ja 74 artikla |
| 74 artikla | 78 artikla |
| 75 artikla | 77 artikla |
| 76 artikla | 79 artikla |
| 78 artiklan 2 kohta | 130 artikla |
| 80 artikla | 123 artikla |
| 81 artikla | 127 artikla |
| 82 artikla | 128 artikla |
| 83 artikla | 129 ja 130 artikla |
| 84 artikla | 134 artikla |
| 85 artiklan 1 ja 2 kohta | 133 artikla |
| 85 artiklan 3 kohta | 119 ja 120 artikla |
| 87 artikla | 79 artiklan 2 kohta |
| 88 artikla | 146 artikla |
| 89 artikla | 145 artikla |
| 90 artikla | 137 artikla |
| 93 artikla | 98 artikla |
| 95 artikla | 9 artiklan 2 kohta |
| 95 a artikla | 117 artikla |