

392L0018

10.4.92

EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI

N:o L 97/1

## KOMISSIION DIREKTIIVI 92/18/ETY,

annettu 20 päivänä maaliskuuta 1992,

eläinlääkkeiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 81/852/ETY liitteen muuttamisesta

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön perustamisso-  
pimuksen,

*1 artikla*

ottaa huomioon eläinlääkkeiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lakien lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annetun neuvoston direktiivin 81/852/ETY<sup>(1)</sup>, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 87/20/ETY<sup>(2)</sup>,

Korvataan direktiivin 81/852/ETY liite tämän direktiivin liitteellä.

*2 artikla*

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä annetun direktiivin 81/851/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja lisäsäännösten säätämisestä immunologisille eläinlääkkeille 13 päivänä joulukuuta 1990 annetun neuvoston direktiivin 90/677/ETY<sup>(3)</sup> ja erityisesti sen 5 artiklan,

1 Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 1 päivänä huhtikuuta 1993. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

2 Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niitä virallisesti julkaistaessa niihin on liitettävä viittaus tähän direktiiviin. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

sekä katsoo, että

direktiivin 90/677/ETY antamisen jälkeen on tarpeen muuttaa direktiivin 81/852/ETY liitettä erityisvaatimusten säätämiseksi immunologisten eläinlääkkeiden tutkimista varten,

*3 artikla*

olemassa olevat direktiivin 81/852/ETY liitteessä määrätyt vaatimukset on myös tarpeen mukauttaa tekniikan kehitykseen, ja

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

tämän direktiivin säännökset ovat direktiivin 81/852/ETY 2 b artiklan mukaisesti perustetun eläinlääkealaa koskevien kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettujen direktiivien

Tehty Brysselissä 20 päivänä maaliskuuta 1992.

mukauttamista tekniikan kehitykseen käsittelevän komitean lausunnon mukaiset,

*Komission puolesta*

Martin BANGEMANN

*Varapuheenjohtaja*

<sup>(1)</sup> EYVL N:o L 317, 6.11.1981, s. 16

<sup>(2)</sup> EYVL N:o L 15, 17.1.1987, s. 34

<sup>(3)</sup> EYVL N:o L 373, 31.12.1990, s. 26

## LIITE

## JOHDANTO

Neuvoston direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan<sup>(1)</sup> mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan hakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä tämän liitteen vaatimusten mukaisesti ja ottaen huomioon komission ohjeet, jotka ovat julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä V: "Tiedonanto eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevaa lupaa Euroopan yhteisön jäsenvaltioissa hakeville".

Kootessaan markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen asiakirja-aineistoa on hakijoiden otettava huomioon komission yhteisön lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat selittävät huomautukset, jotka ovat julkaisussa *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset*.

Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen, olivatpa ne lääkkeen kannalta suotuisia tai kielteisiä. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä eläinlääkettä koskevista tarkastuksista ja kokeista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty. Lisäksi mark-

kinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen on kaikki etujen ja haittojen arviointia koskevat tiedot, joita ei ole alkuperäisessä hakemuksessa, toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY<sup>(2)</sup> mukaisesti.

Tämän liitteen I osaston määräyksiä sovelletaan muihin kuin niihin eläinlääkkeisiin, jotka on tarkoitettu aktiivisen tai passiivisen immunitetin tuottamiseksi tai immunitetitilan määrittämiseksi.

Tämän liitteen II osaston määräyksiä sovelletaan eläinlääkkeisiin, jotka on tarkoitettu aktiivisen tai passiivisen immunitetin tuottamiseksi tai immunitetitilan määrittämiseksi, jäljempänä 'immunologiset eläinlääkkeet'.

## I OSASTO

## VAATIMUKSET MUILLE KUIN IMMUNOLOGISILLE ELÄINLÄÄKKEILLE

## I OSA

## YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA

## A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Eläinlääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen/vaikuttavien aineiden nimi/nimet, vahvuus, lääke-muoto, annostelutapa- ja reitti ja kuvaus lääkkeen lopullisesta myyntipakkauksesta.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjaniteiden määrä ja nimet sekä tarvittaessa toimitetut näytteet.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa kyseisiä eläinlääkkeitä direktiivin 81/851/ETY 24 artiklassa määritellyllä tavalla, sekä luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset tuotteen ominaisuuksia koskevista yhteen vedoista direktiivin 81/851/ETY 5 a artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

<sup>(1)</sup> EYVL N:o L 317, 6.11.1981, s. 1

## B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä direktiivin 81/851/ETY 5 a artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseisestä eläinlääkkeestä yksi tai useampi näyte tai malli myyntipakkauksesta ja tarvittaessa pakkaus-selosteesta.

## C. ASIAKIRJALAJAUSUNNOT

Direktiivin 81/851/ETY 7 artiklan mukaisesti asiantuntijalausunnot on toimitettava analyttisestä, farmakologis-toksikologisesta, jäämiin sekä kliinisiin kokeisiin liittyvästä asiakirja-aineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi tämän direktiivin mukaisesti suoritetuista tarkastuksista ja/tai kokeista ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Asiantuntijan on esitettävä lausuntonsa siitä, ovatko kyseisen lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat takuut riittävät. Pelkkä tosiasioihin perustuva tiivistelmä ei riitä.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto asiantuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvetojen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirjojen sisältämiin tietoihin.

<sup>(2)</sup> EYVL N:o L 358, 18.12.1986, s. 1

Jokaisen asiantuntijalausunnon on oltava pätevän ja kokeneen henkilön tekemä. Asiantuntijan on allekirjoitettava ja päivättävä se, ja lausuntoon on liitettävä lyhyt kuvaus asiantuntijan pätevyydestä, koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

## 2 OSA

### MUIDEN KUIN IMMUNOLOGISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN ANALYYTTISET (FYSIKAALIS-KEMIALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) KOKEET

Kaikkien analysointimenetelmien on oltava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen mukaisia ja validoituja; validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava.

Analysointimenetelmä tai -menetelmät on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on esitettävä riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää luonnos niistä. Laboratorioreagenssien kaavaa on täydennettävä tarvittaessa valmistustavalla. Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

#### A. AINESOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Tiedot ja asiakirjat, jotka direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

#### 1 Laadullinen koostumus

Lääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan:

- vaikuttavan aineen tai aineiden,
- apuaineen ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet, sekä
- nieltäväksi tai muulla tavoin eläimille annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineiden, kuten kapselien, gelatiinikapseleiden, nimitystä tai kuvausta.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan.

#### 2 Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan säännösten soveltamista:

- Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian päänimitystä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan;

- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimitystä, johon voi liittyä toinen yleinen nimitys tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimitys; tuotteista, joilla ei ole yleistä nimitystä tai tarkkaa tieteellistä nimitystä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla yksityiskohdilla;

- väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan kansallisen lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY<sup>(1)</sup> niille osoitettua E-tunnusta.

#### 3 Määrällinen koostumus

##### 3.1 Lääkkeiden sisältämien vaikuttavien aineiden 'määrällisen koostumuksen' antamiseksi on asianomaisen lääkemuodon mukaisesti määriteltävä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta.

Aina kun mahdollista, on biologinen aktiivisuus ilmoitettava painoyksikköä kohden.

Tietoja on täydennettävä:

- ruiskeena käytettävien valmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä lääkeastiassa, ottaen huomioon valmisteiden käytettävissä olevan tilavuuden, tarvittaessa myös käyttövalmiina;

- tippoina annosteltavien lääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä valmisteiden yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä,

- siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuotojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä määräämistä kohden.

##### 3.2 Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on kuvattava määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

##### 3.3 Lääkkeistä, joiden sisältämille vaikuttavalle aineelle haetaan markkinoille saattamista koskevaa lupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa Euroopan yhteisön jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin markkinoille saattamista koskevan luvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

#### 4 Farmaseuttinen tuotekehitys

Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta ja apuaineille lopputuotteessa tarkoitettu tehtävä on selostettava ja perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen.

(1) EYVL N:o L 11, 14.1.1978, s. 18

## B. KUVAUS VALMISTUSTAVASTA

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 4 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista niin, että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon tuottamisessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen tasa-asteisuuden varmistamiseksi,
- todellinen valmistusohje, yhdessä kaikkien käytettyjen aineiden määrällisten tietojen kanssa, kuitenkin siten, että apuaineiden määrät voidaan antaa likimääräisinä arvoina, jos se on lääkemuodon vuoksi välttämätöntä; kaikki tuotteet, jotka häviävät valmistuksen aikana, on mainittava; ylijäännös on perusteltava,
- kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia kokeita varten, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tällaiset kokeet lopputuotteen tarkastamisen kannalta tarpeelliseksi,
- kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta,
- steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista.

## C. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS

- 1 Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia lääkkeen ja tarvittaessa sen pakkauksen sisältämiä ainesosia, joita edellä olevan A kohdan 1 kohdassa tarkoitetaan.

Jos on kysymys:

- vaikuttavasta aineesta, jota ei ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa,  
tai
- vaikuttavasta aineesta, joka on *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa ja tuotettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, ja joiden laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön,

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa tarvittavat toimenpiteet, jotta vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusprosesseista, valmistuksen aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessin validoinnista suoraan toimivaltaisille viranomaisille. Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan

lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuna erien analysointi, varsinkin käytettyjen vaikuttavien aineiden ainesosien laadunvalvontaa koskevat analyysit. Tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien määräysten mukaisesti.

### 1.1 *Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet*

*Euroopan farmakopean* monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin tuotteisiin.

Muiden tuotteiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta tuotteilta sen oman kansallisen farmakopean noudattamista.

Ainesosien, jotka täyttävät *Euroopan farmakopean* tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Jos *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa oleva lähtöaine on kuitenkin valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, on nämä epäpuhtaudet ja niiden sallitut enimmäisrajat ilmoitettava ja sopiva analysointimenetelmä esitettävä.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 78/25/ETY vaatimukset.

Jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet on ilmoitettava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa tarkoitettuja kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa *Euroopan farmakopean* tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät vaatimukset saattaisivat olla riittämättömät tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia tuotteiden markkinoille saattamisesta vastaavalta henkilöltä soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Lääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on toimitettava kyseisen farmakopean viranomaisille tiedot kyseisen monografian väitetyistä puutteista sekä sovelletut lisävaatimukset.

Jos lähtöainetta ei ole *Euroopan farmakopeassa* eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia; tässä tapauksessa on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

### 1.2 *Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa*

Ainesosat, joita ei ole missään farmakopeassa, on esitettävä monografian muodossa käyttäen seuraavia otsikoita:

- a) aineen nimitys, joka täyttää A kohdan 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeilla;
- b) aineen kuvaukseen, joka on samanlaisessa muodossa kuin *Euroopan farmakopeassa*, on tarvittaessa liitettävä kaikki tarpeelliset perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta, ja siinä on oltava asianmukainen kuvaus synteettisestä valmistusmenetelmästä. Niiden tuotteiden, jotka voidaan määrittää ainoastaan valmistustavan mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen kuvaamaan tuotetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;

- c) tunnistamiskeinot voidaan esittää tuotteen tuotannossa käytettyjen täydellisten tekniikkojen ja tavanomaisesti suoritettavien kokeiden muodossa;
- d) puhtauskokeet on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia;
- e) kun on kysymys monimutkaisista kasvi-, eläin- tai ihmisperäisistä tuotteista, on erotettava sellainen tapaus, jossa useat farmakologiset vaikutukset tekevät pääasiallisten ainesosien kemiallisen, fysikaalisen tai biologisen tarkastuksen välttämättömäksi, ja sellainen tapaus, jossa tuotteet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen vahvuuden määrittäminen menetelmä;
- f) käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä aineita on esitettävä toimenpiteet, joilla varmistetaan mahdollisten patogeenisten tekijöiden esiintymättömyys;
- g) mahdolliset lähtöaineen säilytystä koskevat erityiset varotoimenpiteet ja tarvittaessa sen enimmäiskesto-aika on esitettävä ennen uutta koetta.

### 1.3 Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

Seuraavat vaikuttavia aineita koskevat tiedot, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne farmakopeaan, on toimitettava osana vaikuttavia aineita koskevaa yleistä kuvausta, jos lääkkeen biologinen hyväksikäytettävyyssä riippuu niistä:

- kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, tarvittaessa jauhamisen jälkeen,
- hydrataatiotila,
- öljy/vesi jakaantumiskerroin<sup>(1)</sup>.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta yksinomaan liuoksina käytettäviin aineisiin.

- 2 Jos eläinlääkkeen valmistuksessa käytetään sellaisia lähtöaineita kuin mikro-organismeja, joko kasvi- tai eläinperäisiä kudoksia, soluja tai ihmis- tai eläinperäisiä biologisia nesteitä (veri mukaan luettuna) tai bioteknologisia solurakenteita, on lähtöaineiden alkuperä ja tausta esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat tuotantosunnitelma, puhdistus/inaktivaatioprosessit validointineen ja kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tehtävänä on varmistaa lopputuote-erien laatu, turvallisuus ja vaatimustenmukaisuus.

- 2.1 Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

- 2.2 Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja, jos mahdollista, lähtöaineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on vastaavaa ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittely varmistaa niiden tuhoutumisen ja/tai inaktivaation, ja tämä on validoitava.

<sup>(1)</sup> Toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myös pK- ja pH-arvot, jos ne pitävät näitä tietoja olennaisina.

## D. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti tiedot, jotka koskevat valmistuksen välituotteille mahdollisesti suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on teknisten tunnusmerkkien ja valmistuksen yhdenmukaisuuden varmistaminen.

Nämä kokeet ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analysointimenettelyn käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuuden määrittäviä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Samaa sovelletaan silloin, kun lopputuotteen laadunvalvonta riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisesti määritelty sen valmistusprosessin perusteella.

## E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

- 1 Lopputuotteen tarkastusta varten lopputuotteen erä muodostuu kaikista samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeyttämättömässä tuotantoprosessissa kaikista tiettyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on lueltava ne kokeet, jotka suoritetaan tavanomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Tiheys on ilmoitettava sellaisista kokeista, joita ei suoriteta tavanomaisesti. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä lopputuotteen vapauttamisen aikana suoritettuihin tarkastuksiin liittyvät tiedot. Ne on esitettävä seuraavien vaatimusten mukaisesti.

*Euroopan farmakopean* yleisten monografioiden tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopean yleisten monografioiden vaatimuksia sovelletaan kaikkiin siinä määriteltyihin tuotteisiin.

Jos muita kuin *Euroopan farmakopean* monografioiden tai näiden puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografioiden analysointimenetelmiä ja rajoja käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttää tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääke muodolle, jos tarkastus olisi suoritettu niiden monografioiden mukaan.

### 1.1 Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit

Tuotteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien tiettyjen tarkastusten on aina sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin. Näiden tarkastusten on soveltuviissa tapauksissa koskettava keskipainoa, enimmäishajontoja, farmakoteknisiä, fysikaalisia, mikrobiologisia, aistivaraisia ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taittumiskerroin. Hakijan on määriteltävä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä standardit ja raja-arvot.

Koeolosuhteet ja tarvittaessa käytetyt laitteet ja standardit on selostettava tarkasti, jos ne eivät ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa; tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisten farmakopeoiden mukaisia menetelmiä ei voida soveltaa.

Lisäksi suun kautta annosteltavista kiinteistä lääkemuodoista on suoritettava *in-vitro* tutkimukset vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden vapautumisesta ja liukenevuusnopeudesta; nämä tutkimukset on suoritettava myös silloin, kun annostelureitti on toinen, jos kyseessä olevan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset katsovat sen tarpeelliseksi.

### 1.2 Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäisesti tutkitusta annosyksiköstä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää  $\pm 5\%$  prosenttia valmistushetkellä.

Säilyvyyskokeiden perusteella valmistajan on esitettävä ja perusteltava lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuuden enimmäispoikkeamat, jotka ovat voimassa esitetyn voimassaoloajan loppuun saakka.

Tietyissä poikkeustapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäinen osuus, ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen vahvuuden määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään valmistuksen välituotteille; tätä poikkeusta ei saa laajentaa kyseisten aineiden luonnehtimiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa, että lääke on valmistusohjeen mukainen sen jälkeen, kun se on saatettu markkinoille.

Biologisen aktiivisuuden koe *in vivo* tai *in vitro* on pakollista silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävää tietoa tuotteen laadusta. Tällaisen kokeeseen on aina, kun mahdollista, sisällytettävä vertailumateriaali ja tilastollinen analyysi, joka mahdollistaa luotettavuusrajojen laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne suorittaa valmistusprosessin välivaiheessa niin myöhäisessä vaiheessa kuin mahdollista.

Jos B kohdassa annetut tiedot osoittavat, että lääkkeen valmistuksessa käytetään merkittävä ylimäärä vaikuttavaa ainetta, on lopputuotteen tarkastusmenetelmien kuvauksen sisällettävä tälle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat tarvittaessa kemialliset, ja tarvittaessa myös farmakologistoksikologiset kokeet, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden tunnistaminen ja/tai vahvuuden määrittäminen.

### 1.3 Apuaineen tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Tarvittaessa apuaineiden ainesosille on suoritettava vähintään tunnistamiskokeet.

Väriaineiden tunnistamiseen esitetyn tekniikan on mahdollistettava sen varmistaminen, että aineet sisältyvät direktiivin

78/25/ETY liitteenä olevaan luetteloon.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen sellaisille säilytysaineille ja kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin; ylä- ja alarajakoe on pakollinen apuaineelle, jos se voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyväksikäytettävyyteen, jollei biologista hyväksikäytettävyyttä voida taata muunlaisin sopivin kokein.

### 1.4 Turvallisuuskokeet

Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten kokeiden lisäksi on turvallisuuskokeista, kuten steriiliyttä, bakteeriendoksiineja, pyrogeenisuutta ja paikallista siedettävyyttä eläimillä koskevista kokeista saadut tiedot esitettävä analyysisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava tavanomaisesti tuotteen laadun varmistamiseksi.

## E. SÄILYVYYSKOKEET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 6 ja 9 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Hakijan on esitettävä tutkimukset, joiden avulla kestoajaksi, suositellut säilytysolosuhteet ja vaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

Jos lääkeruhjen valmistukseen on käytetty premiksejä, niistä suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti valmistetuista lääkeruhoista on ilmoitettava kestoajaksi.

Jos lopputuotteen on oltava käyttövalmis ennen sen antamista, edellytetään käyttövalmiiksi saatulle tuotteelle ehdotetusta kestoajasta yksityiskohdat, asianmukaisilla säilyvyystiedoilla perusteltuina.

Moniannosruiskepullojen säilyvyys ensimmäisen käytön jälkeen on osoitettava säilyvyyskokeilla.

Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava ne ja osoitettava tunnistamis- ja analysointimenetelmät.

Päätelmien on sisällettävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetyle kestoajalle suositelluissa säilytysolosuhteissa ja lopputuotteen laatuvaatimuksille kestoajan lopussa näissä suositelluissa olosuhteissa säilytettynä.

Korkein hyväksyttävä hajoamistuotteiden taso kestoajan lopussa on osoitettava.

Tutkimus tuotteen ja pakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on esitettävä aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen vaara katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat ruiskeena käytettävät valmisteet ja sisäisesti käytettävät aerosolit.

3 OSA

## TURVALLISUUS- JA JÄÄMÄKOKEET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että turvallisuuskokeet suoritetaan noudattaen direktiiveillä 87/18/ETY<sup>(1)</sup> ja 88/320/ETY<sup>(2)</sup> vahvistettuja hyviä laboratorioskäytännön periaatteita koskevia säännöksiä.

## A. Turvallisuuskokeet

### I LUKU

## KOKEIDEN SUORITTAMINEN

### 1 Johdanto

Turvallisuutta koskevissa asiakirjoissa on osoitettava:

- 1) lääkkeen mahdollinen toksisuus ja mahdolliset vaaralliset ja haitalliset toksiset vaikutukset, jotka voivat esiintyä eläimissä esitetyissä käyttöolosuhteissa; nämä on arvioitava suhteessa asianomaisen patologisen tilan vakavuuteen;
- 2) hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääke- tai ainejäämien mahdolliset haittavaikutukset ihmiseen ja vaikkeudet, joita ne aiheuttavat elintarvikkeiden teolliselle jalostukselle;
- 3) mahdolliset vaarat, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta lääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
- 4) lääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat vaarat.

Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä on käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa aina kun se on perusteltua. Kliinisille asiantuntijoille on lisäksi tarpeen antaa tietoja lääkkeen terapeuttisesta vaikutuksesta ja sen käyttöön mahdollisesti liittyvistä vaaroista.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen tutkia, onko emoyhdisteen metaboliiteissa kyseisiä jäämiä.

Ensimmäistä kertaa lääkealalla käytettävää apuainetta on käsiteltävä kuten vaikuttavaa ainetta.

### 2 Farmakologia

Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvittäessä mekanismeja, joilla lääke aikaansaa terapeuttiset vaikutuksensa. Sen vuoksi koe- ja kohde-eläinlajeilla suoritettujen farmakologisten tutkimusten on sisällyttävä 4 osaan.

Farmakologiset tutkimukset voivat myös auttaa ymmärtämään toksikologisia ilmiöitä. Jos lääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiinsaamiseen tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon lääkkeen turvallisuutta arvioitaessa.

Tämän vuoksi turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina edelletävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohtat ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on havaittu kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

### 3 Toksikologia

#### 3.1 Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuutta voidaan käyttää ennakoimaan:

— akuutin yliannostuksen mahdollisia vaikutuksia kohdelajeissa,

— ihmisille vahingossa tapahtuneen annostelun mahdollisia vaikutuksia,

— annoksia, joita on hyödyllistä käyttää toistetun annostelun tutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on paljastettava aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkaminen ja lieveneminen ajan suhteen.

Nämä tutkimukset on tavallisesti suoritettava vähintään kahdella nisäkäslajilla. Toinen nisäkäslaji voidaan tarvittaessa korvata eläinlajilla, jolle lääke on tarkoitettu. Yleensä on tutkittava vähintään kaksi eri annostelureittiä, joista toinen voi olla sama tai samanlainen kuin kohde-eläimelle käytettäväksi ehdotettu annostelureitti. Jos voidaan olettaa, että ihminen altistuu lääkkeelle merkittävästi, esimerkiksi sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä reitit tutkittava.

Kerta-annoksen toksisuuskokeisiin kehitetään jatkuvasti uusia tutkimussuunnitelmia niissä käytettävien eläinten määrän ja kärsimysten vähentämiseksi. Näiden uusien menettelyjen mukaisesti suoritettujen tutkimukset hyväksytään, jos ne ovat kunnolla validoituja, kuten myös vakiintuneiden kansainvälisesti tunnustettujen ohjeiden mukaisesti suoritettujen tutkimukset.

#### 3.2 Toistetun annostelun toksisuus

Toistetun annostelun toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Kun kyseiset aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan elintarvikkeita tuottavilla eläimillä, on yhdellä koe-eläinlajilla suoritettu toistetun annostelun toksisuustutkimus yleensä riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Annostelutiheys ja -reitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että ehdotetun kliinisen käytön olosuhteet otetaan huomioon. Tutkijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

Kun kysymyksessä ovat aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottavilla eläimillä, on tutkimus suoritettava ainakin kahdella lajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrssiä. Tutkijan on perusteltava lajivalintansa ottaen huomioon käytettävissä olevat tieteelliset tiedot tuotteen metaboliasta eläimillä ja ihmisellä. Tutkittava aine on annettava suun kautta. Kokeen on kestävä vähintään 90 vuorokautta. Tutkijan on ilmoitettava ja perusteltava selkeästi annostelutapa, -tiheys sekä kokeen kesto.

Enimmäisannos on valittava siten, että haitalliset vaikutukset tulevat esiin. Pienemmät annokset eivät saa aiheuttaa mitään merkkiä toksisuudesta.

<sup>(1)</sup> EYVL N:o L 15, 17.1.1987

<sup>(2)</sup> EYVL N:o L 145, 11.6.1988, s. 35

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava tutkimukseen käytettyjä aineita, kasvusta, hematologiasta ja fysiologisista, erityisesti erityselimiin liittyviin kokeisiin, ja lisäksi mahdollisesti ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologisiin tutkimuksiin. Jokaisen tutkimus-sarjan tyyppiin ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Tunnnettujen aineiden, jotka on tutkittu tämän direktiivin säännösten mukaisesti, uusien yhdistelmien osalta voi tutkija sopivasti yksinkertaistaa toistetun annostelun tutkimuksia toimittamalla perustelunsa tällaisille muunnoksille, paitsi jos akuutit ja subakuutit toksisuus-tutkimukset ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia.

### 3.3 Kohde-eläinten sietokyky

Mahdollisen huonon siedettävyyden merkit, jotka on havaittu kohdelajeilla 4 osan I luvun B jakson vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana, on esitettävä yksityiskohtaisesti. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla sietämättömyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja kannat on ilmoitettava. Yksityiskohtat kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista on myös toimitettava.

### 3.4 Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus mukaan lukien teratogeenisuus

#### 3.4.1 Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on havaita uroksen tai naaraan lisääntymistoimintojen mahdolliset muutokset tai jälkeläisiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka johtuvat tutkittavan lääkkeen tai aineen antamisesta.

Kun kysymyksessä ovat aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottaville eläimille, on tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen suoritettava kahdelle sukupolvelle vähintään yhdellä lajilla, yleensä jyrsijällä. Tutkittava aine tai lääke on annettava uroksille ja naaraille sopivana ajankohtana ennen parittelua. Annostelua on jatkettava F2-sukupolven vieroittamiseen asti. Ainakin kolme annostaso on käytettävä. Enimmäisannos on valittava siten, että se tuo esiin haitalliset vaikutukset. Alin annostaso ei saa aiheuttaa mitään toksisuuden merkkejä.

Lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten arvioinnin on perustuttava hedelmällisyyteen, tiineyteen ja emonkäyttäytymiseen, F1-jälkeläisen imetykseen, kasvuun ja kehitykseen hedelmöityksestä sukukypsytyteen ja F2-jälkeläisen kehitykseen sen vieroituksen asti.

#### 3.4.2 Alkio/sikiötoksisuutta koskeva tutkimus mukaan lukien teratogeenisuus

Kun kyseessä ovat elintarvikkeita tuottaville eläimille käytettäväksi tarkoitettavat aineet tai lääkkeet, on alkio/sikiötoksisia vaikutuksia, mukaan lukien teratogeenisuus, koskevat tutkimukset suoritettava. Nämä tutkimukset on suoritettava vähintään kahdella nisäkäslajilla, yleensä jyrsijällä ja kaniinilla. Tutkimuksen yksityiskohtat (eläinten lukumäärä, annokset, annosteluaikajako ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä ja tilastollisesta merkitsevyydestä, joka tulosten olisi saavutettava. Jyrsijätutkimus voidaan yhdistää lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia selvittävään tutkimukseen.

Kun kyseessä ovat aineet tai lääkkeet, joita ei ole tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottaville eläimille, edellytetään tutkimus alkio-/sikiötoksista vaikutuksista, mukaan lukien teratogeenisuus, vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji, jos tuote on tarkoitettu käytettäväksi eläimillä, joita saatetaan käyttää siitoseläiminä.

### 3.5 Mutageenisuus

Mutageenisuuskokeen tarkoituksena on osoittaa muutokset, joita tuote voi aiheuttaa solujen perintöaineiksessa.

Kaikki uudet aineet, jotka on tarkoitettu eläinlääkkeiksi käytettäväksi, on arvioitava mahdollisten mutageenisten ominaisuuksien osalta.

Kokeiden määrä ja tyypit sekä tulosten arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tiedon tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

### 3.6 Karsinogeenisuus

Eläimillä suoritettavat pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset edellytetään yleensä aineista, joille ihmiset altistuvat, jos:

- ne ovat läheisiä kemiallisia analogeja tunnetuille karsinogeneille,
- niiden mutageenisuustutkimuksissa on havaittu karsinogeenisten vaikutusten vaara,
- jos ne aiheuttavat epäilyttäviä merkkejä toksisuuskokeissa.

Tieteellisen tietämyksen tila hakemusaineiston jättämishetkellä on otettava huomioon suunniteltaessa karsinogeenisuustutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

### 3.7 Poikkeukset

Jos lääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajeilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkitykseltään vähäistä, voidaan toistetun annostelun toksisuutta, lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat kokeet jättää suorittamatta, paitsi jos

- suositeltujen käyttöolosuhteiden mukaan lääke on annosteltava suun kautta
- tai jos
- lääke voi joutua hoidetuista eläimistä saatuihin elintarvikkeisiin (intramammaarivalmisteet).

## 4 Muut vaatimukset

### 4.1 Immunotoksisuus

Jos toistetun annostelun toksisuustutkimusten aikana havaittuihin vaikutuksiin kuuluu erityisiä muutoksia imujärjestelmälinten painoissa ja/tai histologiassa ja muutoksia imukudosten, luuytimen tai perifeeristen leukosyyttien solujen määrässä, on tutkijan harkittava lisätutkimusten tarvetta tuotteen vaikutuksista immuunijärjestelmään.

Tieteellisen tietämyksen tila hakemusaineiston jättämishetkellä on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

### 4.2 Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet



#### 4.2.1 Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan

Antimikrobisten yhdisteiden jäämien ihmisten suolistoflooralle aiheuttama mikrobiologinen vaara on-tutkittava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen tilan mukaisesti.

#### 4.2.2 Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin

Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa tutkimukset sen määrittämiseksi, aiheuttavatko jäämät vaikeuksia elintarvikkeiden teollisen jalostuksen teknologisisille prosesseille.

#### 4.3 Havainnot ihmisissä

Asiakirjassa on oltava tiedot sen osoittamiseksi, käytetäänkö eläinlääkkeen ainesosia lääkkeinä ihmisten hoidossa; jos näin on, on kaikista ihmisissä havaitut vaikutukset (mukaan lukien sivuvaikutukset) ja niiden syyt ilmoitettava siinä määrin kuin ne voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen arvioinnille, tarvittaessa kokeiden ja julkaisuviitteiden kera; jos eläinlääkkeen sisältämiä aineita ei käytetä tai ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa, on syyt tähän ilmoitettava.

### 5 Ekotoksisuus

5.1 Eläinlääkkeen ekotoksisuustutkimuksen tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, jotka eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa mahdolliset varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten vaarojen vähentämiseksi.

5.2 Ekotoksisuuden arviointi on pakollinen kaikille muille eläinlääkettä koskeville markkinoille saattamista koskeville lupahakemuksille paitsi direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaisesti jätetyille hakemuksille.

5.3 Tämä arviointi on tavallisesti suoritettava kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa tutkijan on arvioitava tuotteen, sen vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ympäristöä altistavan mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

- kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi joukkolääkintä vai eläinten yksittäinen lääkintä),
- annostelutapa, erityisesti se mahdollisuus, että tuote pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- hoidettujen eläinten ympäristöön mahdollisesti erittämä tuote, sen vaikuttavat aineet tai niiden metaboliitit ja niiden pysyvyys eritteissä,
- jätteiden tai käyttämättömien tuotteiden hävittäminen.

5.4 Toisessa vaiheessa tutkijan on päätettävä, ovatko erityiset lisätutkimukset tarpeen tuotteen vaikutuksista tiettyihin ekosysteemeihin ottaen huomioon tuotteen ympäristöä altistavan määrän ja keston sekä tämän direktiivin mukaisesti suoritettujen muiden kokeiden ja tutkimusten

tiedot sen fysikaalisista/kemiallisista, farmakologisista ja/tai toksikologisista ominaisuuksista.

5.5 Tarpeen mukaan voidaan lisätutkimuksia vaatia:

- kehityksestä ja käyttäytymisestä maaperässä,
- kehityksestä ja käyttäytymisestä vedessä ja ilmassa,
- vaikutuksista vedessä oleviin organismeihin,
- vaikutuksista muihin organismeihin, jolle lääke ei ole tarkoitettu.

Nämä lisätutkimukset on suoritettava neuvoston direktiivin 67/548/ETY<sup>(1)</sup>, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 91/632/ETY<sup>(2)</sup>, liitteessä V vahvistettujen menetelmien mukaisesti, tai jos menetelmät eivät riittävästi kata tutkimuksen loppupistettä, muiden kansainvälisesti tunnustettujen menetelmien mukaisesti, jotka koskevat eläinlääkettä ja/tai vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) ja/tai eritettyjä metaboliitteja, tapauksen mukaan. Kokeiden määrä ja valitut koetyypit sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

## II LUKU

### ILMOITUSTEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

Kuten kaikkien tieteellisten töiden, on turvallisuuskokeita koskevan hakemusaineiston sisällettävä seuraavat tiedot:

- a) asian määrittelevä johdanto, johon on liitetty kaikki hyödylliset julkaisuviitteet;
- b) tarkat tunnistetiedot tutkittavasta aineesta mukaan lukien:
  - kansainvälinen yleinen nimitys (INN),
  - International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimitys,
  - *Chemical Abstracts Service* (CAS) -nimitys,
  - terapeuttinen ja farmakologinen luokittelu,
  - synonyymit ja lyhenteet,
  - rakennekaava,
  - molekyylikaava,
  - molekyylipaino,
  - epäpuhtausaste,
  - epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus,
  - fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus,
  - sulamispiste,
  - kiehumispiste,
  - höyrynpaine,
  - liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin ilmoitettuna g/l, yhdessä lämpötilan kanssa,

<sup>(1)</sup> EYVL N:o L 196, 16.8.1967, s. 1

<sup>(2)</sup> EYVL N:o L 338, 10.12.1991, s. 23

- tiheys,
  - refraktio- ja rotaatio-spektrit.
- c) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa perustellaan joidenkin edellä mainittujen kokeiden mahdollinen suorittamatta jättäminen ja annetaan tiedot käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, eläinlajin lajista, rodusta, kannasta ja jos mahdollista, niiden lukumäärästä ja niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteista, ilmoitus muun muassa siitä, olivatko ne vapaita erityisistä taudinaiheuttajista (SPF);
- d) kaikki saadut tulokset, olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä. Alkuperäistulokset on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti niin, että tulosten kriittinen arviointi on mahdollista niiden kirjoittajan tulkinnasta riippumatta. Selvitykseksi voidaan tuloksiin liittää esimerkkejä;
- e) tulosten tilastollinen analyysi, jos tutkimusohjelma sitä vaatii, ja niiden vaihtelu;
- f) saatujen tulosten puolueeton arviointi, joka johtaa päätelmiin tuotteen turvallisuudesta, sen turvallisuusmarginaalista koe- ja kohde-eläimessä ja mahdollisista sivuvaikutuksista, käyttöalasta, vaikuttavista annostasoista ja mahdollisista yhteensopimattomuuksista;
- g) yksityiskohtainen kuvaus ja perusteellinen arviointi elintarvikkeissa olevien jäämien turvallisuutta koskevan tutkimuksen tuloksista ja sen merkityksestä jäämien ihmisille mahdollisesti aiheuttamien vaarojen arvioinnille. Tätä tarkastelua on seurattava ehdotukset sen varmistamiseksi, että mahdollinen ihmiselle kohdistuva vaara poistetaan, soveltamalla kansainvälisesti tunnustettuja arviointiperusteita, esimerkiksi vaikutuksia aiheuttamattoman annoksen taso eläimissä, ehdotukset turvallisuuskertoimen valinnaksi ja hyväksyttäväksi päiväsaanniksi (ADI);
- h) perusteellinen arviointi mahdollisista vaaroista sellaisille henkilöille, jotka valmistavat lääkettä tai antavat sitä eläimille, sekä ehdotuksen toimenpiteistä niiden vähentämiseksi;
- i) perusteellinen arviointi vaaroista, joita eläinlääkkeen käyttö ehdotetuissa käytännön olosuhteissa voi aiheuttaa ympäristölle, sekä sopivat ehdotukset niiden vähentämiseksi;
- j) kaikki tarpeelliset tiedot kliinikon tutustuttamiseksi niin täydellisesti kuin mahdollista ehdotetun tuotteen käyttökelpoisuuteen. Arviointia on täydennettävä ehdotuksilla, jotka koskevat sivuvaikutuksia ja äkillisten toksisten reaktioiden mahdollista hoitoa kohde-eläimillä;
- k) lopullinen asiantuntijalausunto, joka antaa yksityiskohtaisen kriittisen analyysin edellä mainituista tiedoista hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen perusteella, yhdessä kaikkien asiaanliittyvien turvallisuuskokeiden tulosten yksityiskohtaisen yhteenveton ja tarkkojen julkaisuviitteiden kanssa.

## B. Jäämien tutkiminen

### I LUKU

#### KOKEIDEN SUORITTAMINEN

##### 1 Johdanto

Tässä direktiivissä 'jäämillä' tarkoitetaan kaikkia niitä vaikuttavia aineita ja niiden metaboliitteja, jotka jäävät lihaan tai muihin elintarvikkeisiin, jotka on tuotettu eläimestä, jolle kyseistä lääkettä on annettu.

Jäämien tutkimisen tarkoituksena on määrittää, pysyvätkö jäämät, ja jos, niin missä määrin ja missä olosuhteissa hoidetuista eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa ja selvittää varoajat, joista on pidettävä kiinni ihmisten terveydellisen vaaran tai elintarvikkeiden teollisen jalostuksen vaikeuksien estämiseksi.

Jäämistä johtuvien vaarojen arvioimiseksi on tutkittava, esiintyykö jäämiä eläimissä, jotka on hoidettu suositelluissa käyttöolosuhteissa, ja löydettyjen jäämien vaikutukset on tutkittava.

Kun kyseessä ovat elintarvikkeita tuottaville eläimille käytettäväksi tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevien asiakirjojen osoitettava:

- 1) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät pysyvät hoidetun eläimen kudoksissa tai niistä saaduissa elintarvikkeissa;
- 2) että hoidetuista eläimistä saatujen elintarvikkeiden kuluttajien terveysvaaran tai elintarvikkeiden teollisen jalostuksen vaikeuksien estämiseksi on mahdollista vahvistaa toteuttamiskelpoiset varoajat, joita voidaan noudattaa kasvatusoloissa;
- 3) että tavanomaisilla tarkastusmenetelmillä voidaan varmistaa varoaikojen noudattaminen.

## 2 Metabolia ja jäämäkinetiikka

### 2.1 Farmakokinetiikka (imeytyminen, jakaantuminen, biotransformaatio, erittyminen)

Eläinlääkejäämien farmakokineettisten tutkimusten tarkoituksena on arvioida tuotteen imeytyminen, jakaantuminen, biotransformaatio ja erittyminen kohdelajissa.

Lopullista tuotetta tai biologisesti vastaavaa valmistetta on annettava kohdelajille korkeimpana suositeltuna annoksena.

Lääkkeen imeytymisen määrä on esitettävä yksityiskohtaisesti annostelutavan mukaan. Jos osoitetaan, että paikalliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteen systeeminen imeytyminen on vähäistä, muita jäämätutkimuksia ei edellytetä.

Lääkkeen jakaantuminen kohde-eläimessä on esitettävä; plasmaproteiineihin sitoutumisen taikka maitoon tai muniin kulkeutumisen sekä lipofiliisiin yhdisteisiin sitoutumisen mahdollisuutta on tarkasteltava.

Tuotteen eritymisreitit kohde-eläimestä on esitettävä. Pääasialliset metaboliitit on tunnistettava ja luonnehdittava.

### 2.2 Jäämien poistuminen

Tämän tutkimuksen, joka mittaa jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimestä lääkkeen viimeisen annon jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa varoaikojen määrittäminen.

Jäämien pitoisuus on määritettävä sopivin fysikaalisiin, kemiallisiin tai biologisiin menetelmin vaihtelevina ajankohtina sen jälkeen, kun koe-eläin on saanut viimeisen lääkannoksen; toimintatapa sekä käytettyjen menetelmien luotettavuus ja herkkyys on osoitettava yksityiskohtaisesti.

### 3 Jäämien havaitsemiseen tarkoitetut tavanomaiset analyttiset menetelmät

Analyttiset menettelyt, jotka voidaan suorittaa tavanomaisten tutkimusten yhteydessä ja joiden herkkyysaste mahdollistaa jäämien laillisesti määrättyjen pitoisuusrajojen ylityksen.

Ehdotettu analyttinen menetelmä on esitettävä yksityiskohtaisesti, se on validoitava, ja sen on oltava tarpeeksi yksinkertainen käytettäväksi tavanomaisissa jäämien tavanomaisissa tarkastusolosuhteissa.

Seuraavat ominaisuudet on osoitettava:

- spesifisyys,
- tarkkuus, myös herkkyys,
- täsmällisyys,
- toteamisraja,
- määrällinen raja,
- käytännöllisyys ja sovellettavuus tavanomaisissa laboratorioolosuhteissa,
- interferenssiherkkyys.

Ehdotetun analyttisen menetelmän sopivuus on arvioitava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella.

## II LUKU

### TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on jäämiä koskevassa hakemusaineistossa oltava seuraavat tiedot:

- a) asian määrittävä johdanto, johon on liitetty mahdolliset hyödylliset viittaukset julkaisuihin;
- b) lääkkeen yksityiskohtainen tunnistaminen, mukaan lukien:
  - koostumus,
  - puhtausaste,
  - erän tunnisteet,
  - suhde lopputuotteeseen,
  - spesifinen aktiivisuus ja radioleimattujen aineiden puhtaus,
  - leimattujen atomien asema molekyylissä;
- c) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa perustellaan edellä tarkoitettun tutkimuksen suorittamista jättäminen, annetaan tiedot käytetyistä menetelmistä, laitteista, materiaalista, eläinten lajista, rodusta ja kannasta, ja jos mahdollista, niiden lukumäärästä ja majoitus- ja ruokintaolosuhteista;
- d) kaikki saadut tärkeät suotuisat tai kielteiset tulokset. Alkuperäistulokset on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti niin, että tulosten kriittinen arviointi on mahdollista niiden kirjoittajan tulkinnasta riippumatta. Selvitykseksi voidaan tuloksiin liittää esimerkkejä;
- e) tulosten tilastollinen analyysi, jos tutkimusohjelma sitä vaatii, ja niiden vaihtelu;
- f) saatujen tulosten puolueeton arviointi sekä ehdotukset tuotteen sisältämien vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismääräksi, jolloin mainitaan merkijäämä ja kyseinen kohdekudos; on myös ehdotettava tarpeelliset varoajat, jotta varmistettaisiin, että hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ei ole niiden kuluttajalle vaarallisia jäämäämääriä;
- g) asiantuntijan lausunto, jossa on kriittinen ja yksityiskohtainen lausunto edellä mainituista seikoista hakemusaineiston jättämishetkellä vallinneen tieteellisen tietämyksen tasosta, yksityiskohtainen tiivistelmä kaikista jäämäanalyyysien tuloksista sekä tarkat julkaisuviitteet.

4 OSA

### PREKLIINISET JA KLIINISET KOKEET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava jäljempänä olevan I, II ja III luvun vaatimusten mukaisesti.

## I LUKU

### PREKLIINISET VAATIMUKSET

Prekliinisiä tutkimuksia edellytetään tuotteen farmakologisen vaikutuksen ja siedettävyyden osoittamiseksi.

#### A. Farmakologia

##### A.1 Farmakodynamiikka

Tämä tutkimus noudattaa seuraavaa kahta erillistä periaatetta.

Yhtäältä tällä tutkimuksella on esitettävä riittävästi aineen toimintamekanismit ja farmakologiset vaikutukset esitettävällä tulokset määrällisesti käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aikavaikutuskuvaajia, ja jos mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun tuotteeseen vertaamalla. Jos tuotteella väitetään olevan suurempi terapeuttinen teho, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkitsevä.

Toisaalta tutkijan on toimitettava vaikuttavan aineen yleinen farmakologinen luonnehdinta ottamalla erityisesti huomioon sivuvaikutusten mahdollisuus. Yleensä päätoiminnot on tutkittava.

Tutkijan on osoitettava esimerkiksi annostelureitin ja formulaation vaikutus vaikuttavan aineen farmakologiseen vaikutukseen.

Tutkimusten perusteellisuutta on lisättävä sitä mukaa, kun suositeltu annos lähestyy annosta, joka mahdollisesti aiheuttaa sivuvaikutuksia.

Koetekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Koetulokset on ilmaista selkeästi, ja tietämyksellisten kokeiden osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, on kaikki vaikutusten määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, tutkittava.

Lääkeyhdistelmien tutkimiseen voivat johtaa joko farmakologiset perusteet tai kliiniset käyttötarkoitukset. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisen ja/tai farmakokineettisen tutkimuksen on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä lääkeyhdistelmän käytön kliinisessä käytössä suositeltavaksi. Jälkimmäisessä tapauksessa tutkimuksessa on määritettävä, jos lääkeyhdistelmälle etsitään tieteellistä perustelua kliinisten kokeiden kautta, voidaanko lääkeyhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja vähintään mahdollisten sivuvaikutusten merkitys on arvioitava. Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava perusteellisesti tutkittu jo aiemmin.

## A.2 Farmakokineetikka

Uutta vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot ovat yleensä hyödyllisiä kliinisessä yhteydessä.

Farmakokineettiset tavoitteet voidaan jakaa kahteen pääalueeseen:

- i) kuvailevat farmakokineettiset tutkimukset, joilla voidaan arvioida perusparametrit, kuten puhdistuma, jakaantumistilavuus tai -tilavuudet, keskimääräinen residenssiaika;
- ii) näiden parametrien käyttö annostelunohjelman, plasmassa ja kudoksissa olevien pitoisuuksien sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkimisessa.

Kohdelajeilla farmakokineettiset tutkimukset ovat yleensä välttämättömiä, jotta lääkkeitä käytettäisiin suurimmalla mahdollisella teholla ja turvallisuudella. Tällaiset tutkimukset ovat erityisen hyödyllisiä kliinikolle annostelunohjelman (esim. annostelureitti ja -paikka, annostelu, annosteluväli, antokertojen lukumäärä) laatimisessa ja sen sopeuttamisessa tiettyjen populaatiomuuttujien (esim. ikä, sairaus) mukaisesti. Tällaiset tutkimukset ovat tehokkaampia erällä eläimillä ja antavat yleensä enemmän tietoja kuin perinteiset annosmääritystutkimukset.

Tunnettujen lääkkeiden tämän direktiivin vaatimusten mukaisesti turkituilta uusilta yhdistelmiltä ei edellytetä farmakokineettisiä tutkimuksia, jos on perusteltavissa, että vaikuttavien aineiden antaminen tietyssä yhdistelmänä ei muuta niiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

## A.2.1 Biologinen hyväksikäytettävyyden/biologinen samanarvoisuus

Biologista hyväksikäytettävyyttä koskevat tutkimukset on suoritettava biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi:

- kun uudelleen formuloitua lääkettä verrataan olemassa olevaan,
- kun uutta annostelumenetelmää tai -reittiä verrataan jo vakiintuneisiin,
- kaikissa direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 i, ii ja iii alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

## B. Siedettävyyden kohde-eläinlajeissa

Tämä tutkimus on suoritettava kaikilla niillä eläinlajeilla, joille lääke on tarkoitettu. Sen tarkoituksena on suorittaa kaikilla kohde-eläimillä paikallista ja yleistä siedettävyyttä koskevat kokeet, joiden tarkoitus on määrittää riittävän suuri siedetty annos, jotta voidaan määrätä riittävä laaja turvallisuusmarginaali ja sietämättömyyden kliiniset oireet käyttämällä suosittelua annostelureitteistä tai -reitteistä, jos tämä voidaan saavuttaa terapeuttista annosta nostamalla ja/tai hoidon kestoa pidentämällä. Tutkimussuunnitelman on sisällettävä niin paljon yksityiskohtia odotetuista farmakologisista vaikutuksista kuin mahdollista; haittavaikutukset on arvioitava ottamalla asianmukaisesti huomioon se tosiasia, että koe-eläimet voivat olla hyvin arvokkaita.

Lääke on annettava ainakin suositeltua annostelureittiä käyttäen.

## C. Resistenssi

Tiedot resistenttien organismien syntymisestä on toimitettava sellaisista lääkkeistä, joita käytetään eläimillä tartuntatauti- ja loistulehdusten hoitoon.

## II LUKU

### KLINISET VAATIMUKSET

#### 1 Yleiset periaatteet

Kliinisten kokeiden tarkoituksena on osoittaa tai varmentaa lääkkeen terapeuttinen vaikutus suositellun annoksen antamisen jälkeen, määrittellä sen vaikutukset ja vastaavaikutukset lajien ja iän mukaan, sen käyttöohjeet, mahdolliset sivuvaikutukset ja turvallisuus tavanomaisissa käyttöolosuhteissa.

Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset kokeet suoritettava käyttäen vertailueläimiä (vertailevat kliiniset kokeet). Terapeuttista vaikutusta tulisi verrata plaseboon tai hoidon puuttumiseen ja/tai terapeuttiselta arvoltaan tunnetun, jo käytössä olevan lääkkeen vaikutukseen. Kaikki saadut tulokset, olivatpa ne positiivisia tai negatiivisia, on osoitettava.

Diagnoosin teossa käytetyt menetelmät on määriteltävä. Tulokset on esitettävä käyttämällä määrällisiä tai tavanomaisia kliinisiä perusteita. Riittäviä tilastollisia menetelmiä on käytettävä, ja ne on perusteltava.

Kun kyseessä ovat ensisijaisesti suorituskyvyn lisääjinä käytettäväksi tarkoitetut eläinlääkkeet, on erityistä huomiota kiinnitettävä:

- eläintuotteen tuottoon,
- eläintuotteen laatuun (aistivarainen, ravitsemuksellinen, hygieeninen ja teknologinen laatu),
- ravitsemuksellinen arvo ja eläimen kasvu,
- eläimen yleinen terveystila.

Kokeelliset tiedot on vahvistettava käytännön kenttäolosuhteissa hankituilla tiedoilla.

Jos hakija voi tiettyjen terapeuttisten vaikutusten osalta osoittaa, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja terapeuttisesta vaikutuksesta, koska:

- a) vaikutukset, joihin kyseessä oleva lääke on tarkoitettu, esiintyvät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä,
- b) sen hetkellä tiedämyksellä ei täydellisiä tietoja voida hankkia, voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää ainoastaan seuraavien varauksin:
  - a) kyseistä eläinlääkettä saa luovuttaa ainoastaan eläinlääkärin määräyksellä ja voidaan tarvittaessa antaa ainoastaan tarkan eläinlääketieteellisen valvonnan alaisena;
  - b) pakkausselosteen ja mahdollisten muiden tietojen on kiinnitettävä eläinlääkärin huomiota siihen tosiasiaan, että kyseistä lääkettä koskevat käytettävissä olevat tiedot ovat vielä tietyiltä osin riittämättömiä.

#### 2 Kokeiden suorittaminen

Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset tutkimukset on suoritettava harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti.

Se on kirjattava ennen kokeiden aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaisista, ja se on otettava huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan kliinisten kokeiden järjestelyltä, suorittamiselta, tietojen keruulta, asiakirjoilta ja varmentamiselta.

Ennen kliinisten kokeiden alkua niissä käytettävien eläinten omistajan on annettava kirjallinen suostumuksensa, joka on osoitettava asiakirjalla. Erityisesti eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti kokeeseen osallistumisen seurauksista, hoidetun eläimen lopettamistavasta tai sen käyttämisestä elintarvikkeiden tuottamiseen. Jäljennös tästä ilmoituksesta, jonka eläimen omistaja on varmentanut nimikirjoituksellaan ja päivännyt, on liitettävä koetta koskeviin asiakirjoihin.

Jollei koetta suoriteta sokkojärjestelyinä, sovelletaan direktiivin 81/851/ETY 43–47 artiklan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäväksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa on merkinnän "Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kliinisessä kokeessa käytettäväksi" oltava etiketissä selvästi ja pysyvästi.

### III LUKU

#### ILMOITUKSET JA ASIAKIRJAT

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on tehoa koskevan hakemusaineiston sisällettävä aiheen määrittelevä johdanto, johon on liitetty kaikki hyödylliset julkaisuviitteet.

Kaikkien prekliinisiin ja kliinisiin kokeisiin liittyvien asiakirjojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta hakemus voidaan puolueettomasti arvioida. Kaikki tutkimukset ja kokeet on ilmoitettava, olivatpa ne hakijalle suotuisia tai kielteisiä.

#### 1 Prekliinisiä havaintoja koskevat tiedot

Aina kun mahdollista, on annettava tulokset:

- kokeista, jotka osoittavat farmakologiset vaikutukset;
- kokeista, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakologiset mekanismit;
- kokeista, jotka osoittavat pääasialliset farmakokineettiset prosessit.

Kaikista kokeen aikana ilmaantuvista odottamattomista tuloksista on annettava yksityiskohtainen kuvaus.

Lisäksi kaikissa prekliinisissä tutkimuksissa on annettava seuraavat tiedot:

- yhteenvedo;
- yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, rotu tai kanta ja tunnistetiedot sekä annostelu, annostelureitti ja -ohjelma;
- tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi;
- saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa päätelmiin lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

Näiden tietojen täydellinen tai osittainen poisjättäminen on selitettävä.

#### 2.1 Tiedot kliinisistä havainnoista

Jokaisen tutkijan on toimitettava kaikki ilmoitukset yksilökohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on yksilökohtainen hoito, ja ryhmäkohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on ryhmäkohtainen hoito.

Toimitettavien ilmoitusten on oltava seuraavassa muodossa:

- tutkijan nimi, osoite, toiminta ja pätevyys;
- hoidon tapahtumapaikka ja -aika; eläinten omistajan nimi ja osoite;
- yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, mukaan lukien satunnaistamis- ja sokkokokeet, annostelureitti, annosteluohjelma, annostelu, koe-eläinten tunnistet, laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
- kasvatus- ja ruokintatapa, ilmoittaen rehun koostumuksen ja mahdollisten rehunlisäaineiden tyypit ja määrät;
- sairauskertomukset (niin täydellisenä kuin mahdollista), mahdollisten keskeyttävien sairauksien esiintyminen ja kulku;
- diagnoosi ja sen tekotapa;
- sairauden oireet ja vakavuus, jos mahdollista tavanomaisten arviointiperusteiden mukaisesti;
- kliinisessä kokeessa käytetyn kliinisen koevalmisteen tarkat tunnistet;
- lääkkeen annostus, annostelutapa, -reitti ja tiheys, ja tarvittaessa annostelun aikana huomioitavat varotoimenpiteet (esim. ruiskeen antamisen kesto);
- hoidon ja sitä seuraavan havaintojakson kesto;
- kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavana olevista lääkkeistä, joita on annettu tutkimusjakson kuluessa, joko ennen tai yhtäaikaan tutkittavan lääkkeen kanssa, ja viimeksi mainitussa tapauksessa yksityiskohdat todetuista yhteisvaikutuksista;
- kaikki kliinisten kokeiden tulokset (sisältäen kielteiset tai negatiiviset tulokset) sekä täydellinen lausunto kliinisistä havainnoista ja vaikutusten puolueettomien testien tuloksista (laboratorioanalyysit, fysiologiset kokeet), jotka vaaditaan hakemuksen arviointiin; käytetyt menetelmät on osoitettava ja minkä tahansa tuloksissa esiintyvän vaihtelun merkitys selitettävä (esimerkiksi vaihtelut menetelmässä, yksilöiden väliset vaihtelut tai lääkityksen vaikutukset); farmakodynaamisten vaikutusten osoittaminen eläimissä ei sinänsä riitä perusteluksi päätelmiin mistään terapeuttisesta vaikutuksesta;
- kaikki tiedot havaituista odottamattomista haitallisista vaikutuksista tai muista sivuvaikutuksista ja niiden johdosta toteutetut toimenpiteet; syy-seuraussuhde on tutkittava mahdollisuuksien mukaan;
- vaikutukset eläinten suorituksiin (esimerkiksi muninta, maidontuotanto, ja lisääntymistoiminnot);
- vaikutukset hoidetuista eläimistä saatujen elintarvikkeiden laatuun, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suorituskyvyn lisäämiseen tarkoitettut lääkkeet;
- päätelmät jokaisesta yksittäisestä tapauksesta tai, jos kyseessä on ryhmäkohtainen hoito, jokaisesta laumatapauksesta.

Yhden tai useamman a–p alakohdassa mainitun tiedon jättäminen antaminen on perusteltava.

Eläinlääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että alkuperäiset asiakirjat, jotka muodostivat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään ainakin viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen markkinoille saattamista koskeva lupa on mennyt umpeen.

## 2.2 Yhteenveto ja päätelmät kliinisistä havainnoista

Kliiniset havainnot on esitettävä yhteenvetöjen kokeiden ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jonka on erityisesti osoitettava:

- a) yksilökohtaisesti tai ryhmäkohtaisesti hoidettujen eläinten määrä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;
- b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet on keskeytetty ennenaikaisesti ja syyt keskeyttämisille;
- c) vertailueläinten osalta, ovatko ne:
  - saaneet lainkaan hoitoa,
  - saaneet plaseboa,
  - saaneet muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus,
  - saaneet tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;
- d) havaittujen sivuvaikutusten esiintymistiheys;
- e) havainnot vaikutuksista suorituksiin (esimerkiksi: muninta, maidon tuotanto, lisääntymistoiminnot ja elintarvikkeen laatu);

f) yksityiskohdat koe-eläimistä, joiden kohdalla vaarat voivat olla erityisen suuret niiden iän, kasvatusta- tai ruokintatavan tai sen tarkoituksen vuoksi, johon ne on aiottu, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;

g) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusohjelmaa sitä edellyttää.

Lopuksi tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät kokeellisesta näytöstä ja ilmaistava kokeen perusteella mielipiteensä lääkkeen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, sen terapeutisesta tehosta ja ilmaistava muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoa sekä tarvittaessa mahdolliset muiden lääkkeiden ja rehulisäaineiden yhteydessä havaitut yhteisvaikutukset sekä muut erityiset varotoimenpiteet, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä yliannostuksen kliiniset oireet.

Kun kyseessä ovat erityiset lääkeyhdistelmät, on tutkijan tehtävä päätelmät myös tuotteen turvallisuudesta ja tehosta verrattuna kyseessä olevien vaikuttavien aineiden antamiseen erillisinä.

## 3 Lopullinen asiantuntijalausunto

Lopullisen asiantuntijalausunnon on annettava yksityiskohtainen kriittinen analyysi kaikista prekliinisistä ja kliinisistä kokeista hakemuksen jättämishetkellä olevan tieteellisen tietämyksen tilan perusteella sekä yksityiskohtainen yhteenveto toimitettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista sekä tarkat julkaisuviitteet.

## II OSASTO

### VAATIMUKSET IMMUNOLOGISILLE ELÄINLÄÄKKEILLE

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan immunologisiin eläinlääkkeisiin, sanotun kuitenkin rajoittamatta erityissäännöksiä, joita yhteisön lainsäädännössä on eläinsairauksien valvonnasta ja hävittämisestä säädetty.

#### 5 OSA

### YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA

#### A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Eläinlääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen/vaikuttavien aineiden nimi/nimet, vahvuus, lääke-muoto, annostelutapa- ja reitti ja kuvaus lopullisesta myyntipakkauksesta.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien ja valmistuksen eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjaniteiden määrä ja tarvittaessa näytteiden luonne.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa immunologisia eläinlääkkeitä direktiivin 81/851/ETY 24 artiklan mukaisesti sekä lyhyt kuvaus

valmistustiloista tai tuotantopaikasta. Lisäksi on toimitettava luettelo tuotantopaikalla käsitellyistä organismeista.

Hakijan on myös toimitettava luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset tuotteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta direktiivin 81/851/ETY 5 a artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

#### B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä direktiivin 81/851/ETY 5 a artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseisestä eläinlääkkeestä yksi tai useampi näyte tai vedos myyntipakkauksesta ja tarvittaessa pakkausseosteesta.

#### C. ASIANTUNTIJALOUSUNNOT

Direktiivin 81/851/ETY 7 artiklan mukaisesti asiantuntijalausunnot on toimitettava kaikesta hakemusaineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi tämän direktiivin mukaisesti suoritetuista eri tarkastuksista ja/tai kokeista

ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Asiantuntijan on esitettävä lausuntonsa siitä, ovatko kyseisen lääkkeen laatu, turvallisuutta ja tehoa koskevat takuut riittävät. Pelkkä tosiasioihin perustuva tiivistelmä ei riitä.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenvedo asian-tuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvedojen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirjojen sisältämiin tietoihin.

Jokaisen asiantuntijalausunnon on oltava pätevän ja kokeneen henkilön tekemä. Asiantuntijan on allekirjoitettava ja päivättävä se, ja lausuntoon on liitettävä lyhyt kuvaus asiantuntijan pätevyydestä, koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

## 6 OSA

### IMMUNOLOGISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN ANALYYTTISET (FYSIKAALIS-KEMIAALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) KOKEET

Kaikkien analysointimenettelyjen on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja; validointitutkimusten tulokset on toimitettava.

Analysointimenettely tai -menettelyt on esitettävä riittävän tarkoin yksityiskohdin siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on esitettävä riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää luonnos niistä. Laboratorioreagenssien kaavoja on täydennettävä tarvittaessa valmistustavalla. *Euroopan farmakopeaan* tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

#### A. AINESOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Ilmoitukset ja asiakirjat, jotka direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

##### 1 Laadullinen koostumus

Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullis-lakoostumuksella' tarkoitetaan:

- vaikuttavan aineen tai aineiden,
- lisäaineiden ainesosien,
- apuaineen ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien säilytysaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet, sekä
- eläimille annettavaksi tarkoitettujen lääkekuotojen sisältämien aineiden ainesosien nimitystä tai kuvausta.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan.

2 Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan säännösten soveltamista:

- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian päänimitystä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan,
- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimitystä, johon voi liittyä toinen yleinen nimitys tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimitys; tuotteista, joilla ei ole yleistä nimitystä tai tarkkaa tieteellistä nimitystä, on esitettävä selvityksellä niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta neuvoston direktiivissä 78/25/ETY niille osoitettua E-tunnusta.

##### 3 Määrällinen koostumus

Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden 'määrällisen koostumuksen' antamiseksi on kyseisen lääkekuodon mukaisesti määriteltävä vaikuttavan organismin määrä, kansainvälisten yksiköiden määrä (IU) tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden sekä lisäaineiden ja pakkauksen osien paino tai tilavuus ottaen huomioon B kohdassa esitetyt yksityiskohdat.

Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritelty, on sitä käytettävä.

Biologisen aktiivisuuden yksiköt, joista ei ole julkaistua tietoa, on ilmoitettava siten, etteivät ne anna epäselvää tietoa yksiköiden aktiivisuudesta esimerkiksi mainitsemalla immunologisen vaikutuksen, johon annoksen määrittelymenetelmä perustuu.

##### 4 Farmaseuttinen tuotekehitys

Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta on selvitettävä. Se on perusteltava farmaseuttisen tuotekehityksen tieteellisellä tiedolla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen. Säilytysjärjestelmän teho on osoitettava.

#### B. KUVAUS LOPPUTUOTTEEN VALMISTUSTAVASTA

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 4 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista (sisältäen puhdistusmenettelyt) niin, että voidaan arvioida valmistusmenetelmän toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvät vaarat tai haittavaikutukset, kuten mikrobiologinen kontaminaatio,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuote-erien tasa-asteisuuden varmistamiseksi,
- maininta tuotteista, jotka voivat hävitä valmistuksen aikana,

— yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta siihen käytettyjen tuotteiden määristä,

— maininta valmistusvaiheista, joissa näytteenotto on tapahtunut valmistuksen aikaisia kokeita varten.

### C. LÄHTÖAINEIDEN TUOTANTO JA TARKASTUS

Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia immunologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia. Vaikuttavien aineiden viljelyyn käytettyjä ympäristöjä pidetään yhtenä lähtöaineena.

Jos on kysymys:

— vaikuttavasta aineesta, jota ei ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa

tai

— vaikuttavasta aineesta, joka on *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa ja valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, ja joiden laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön,

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa tarvittavat toimenpiteet, jotta vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusprosesseista, valmistuksen aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessien validoinnista suoraan toimivaltaisille viranomaisille. Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuina kaikkien käytettyjen ainesosien laadunvalvontaan liittyvien kokeiden tulokset. Tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

#### 1 Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet

*Euroopan farmakopean* monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin tuotteisiin.

Muiden tuotteiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta valmisteilta sen oman kansallisen farmakopean noudattamista.

Ainesosien, jotka täyttävät *Euroopan farmakopean* tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseessä olevaan farmakopeaan.

Jos ainetta ei esitetä *Euroopan farmakopeassa* eikä kyseisen jäsenvaltion farmakopeassa, voidaan hyväksyä viittaus minkä tahansa kolmannen maan farmakopeaan. Tässä tapauksessa käytetty monografia on esitettävä tarvittaessa käännettäväksi, josta hakija on vastuussa.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 78/25/ETY vaatimukset.

Jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavonomaiset kokeet on ilmoitettava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja

kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa *Euroopan farmakopean* tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät vaatimukset saattaisivat olla riittämättömät tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia tuotteen markkinoille saattamisesta vastaavalta henkilöltä soveltuvia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on toimitettava tuon farmakopean viranomaisille tiedot kyseisen monografian väitetyistä puutteista sekä sovelletut lisävaatimukset.

Jos lähtöainetta ei ole *Euroopan farmakopeassa* eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia; tässä tapauksessa on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännettäväksi. Vaikuttavien aineiden osalta on pystyttävä esittämään, että monografia pystyy takaamaan niiden riittävän laadun.

#### 2 Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa

##### 2.1 *Biologista alkuperää olevat lähtöaineet*

Kuvaus on annettava monografian muodossa. Aina kun on mahdollista, on raketuotannon perustuttava viljely-eräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Seurumeja sisältävistä immunologisista eläinlääkkeistä on tuotantoeläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava; määriteltyjä lähtöaineseoksia on käytettävä.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla. Geeniteknologisesti valmistettujen lähtöaineiden osalta näiden tietojen on sisällettävä sellaiset yksityiskohdat, kuten kuvaus lähtösoluista tai -kannoista, ekspressiovektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promoottorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tehokkaasti sijoitetun DNA:n tai RNA:n sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidinen sekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoitujen geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

Viljelmäaineksille, mukaan lukien solupankit ja antiseerumin tuotantoon käytetty raakaseerumi, on tehtävä tunnistuskokeet, ja aineet on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Kaikista, missä tahansa valmistusprosessin vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietojen on sisällettävä:

— yksityiskohtainen kuvaus lähtöaineiden alkuperästä,

— yksityiskohtainen kuvaus kaikista käytetyistä käsittelevistä, puhdistuksista ja inaktivaatioista, sekä käytettyjen prosessien validoinneista ja valmistuksen aikaisista tarkastuksista,

— yksityiskohtainen kuvaus kaikista kontaminaatio- ja tutkimuksista, jotka suoritetaan jokaiselle tuote-erälle.

Jos vieraita tekijöitä havaitaan tai epäillään olevan, on kyseinen aine hylättävä, tai sitä on käytettävä erittäin poikkeuksellisissa tilanteissa vasta, kun tuotteen jatkokäsittely varmistaa niiden tuhoutumisen ja/tai inaktivaation.



Solupankkeja käytettäessä on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.

Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on viljelmän heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyys osoitettava.

Biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

## 2.2 Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttämällä seuraavia otsikoita:

- lähtöaineen nimitys, joka täyttää A kohdan 2 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit,
- lähtöaineen kuvaus, kirjoitettuna samanlaiseen muotoon kuin *Euroopan farmakopea* kuvauskohdassa on käytetty,
- lähtöaineen tehtävä,
- tunnistusmenetelmät,
- puhtaus on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyttisiä tuloksia; lähtöaineen jokaisen erän puhtauden osoittamiseksi suoritettavista kokeista on esitettävä lyhyt kuvaus,
- kaikki erityiset varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on annettava.

## D. TUOTANNON AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

1. Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskeviin lupahakemukseen liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä tiedot välituotteelle suoritetuista tarkastuksista, joiden tarkoituksena on valmistuksen ja lopputuotteen yhdenmukaisuuden varmistaminen.
2. Inaktivoituista ja detoksifoiduista rokotteista on inaktivaatio tai detoksifikaatio tutkittava jokaisen tuotantojakson aikana heti inaktivaatio- tai detoksifikaatioprosessin jälkeen.

## E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 9 ja 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä erityistiedot, jotka koskevat lopputuotteen tarkastuksia. Jos sopiva monografia on olemassa ja jos käytetään muita kuin *Euroopan farmakopean* monografiassa tai sen puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografiassa esitettyjä menetelmiä tai koerajoja, on pystyttävä todistamaan, että lopputuote täyttää tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääke muodolle, jos tutkiminen suoritettaisiin noiden monografioiden mukaan. Markkinoille saatamista koskevassa lupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustavasta näytteestä. Tiheys on ilmoitettava niistä kokeista, joita ei suoriteta jokaiselle erälle. Vapauttamisrajat on osoitettava.

## 1 Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit

Tiettyjen tuotteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien kokeiden on sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin, vaikka ne olisi suoritettu valmistuksen aikana.

Nämä tarkastuksen koskevat mahdollisuuksien mukaan keskipainojen ja enimmäishajontojen määrittämistä, mekaanisia, fysikaalisia, kemiallisia tai mikrobiologisia kokeita ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taivutuskerroin. Hakijan on määriteltävä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä ominaisuudet, vaatimukset ja sopiva luotettavuusväli.

## 2 Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Kaikissa tapauksissa on lopputuotteen analysointimenetelmät esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti siten, että ne on helposti toistettavissa.

Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) biologinen aktiivisuus on määritettävä joko tuotantoerän edustavasta näytteestä tai tietystä yksittäisestä analysoidusta annosyksiköstä.

Tarvittaessa on suoritettava myös erityinen tunnistuskoe.

Tiettyissä poikkeuksellisissa tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäinen osuus, ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen annostuksen määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään valmistuksen välituotteille. Tätä poikkeusta ei saa laajentaa kyseisten aineiden luonnehtimiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa, että lääke on valmistusohjeen mukainen sen jälkeen, kun se on saatettu markkinoille.

## 3 Lisäaineen tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Jos analysointimenetelmiä on käytettävissä, on lisäaineiden ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa varmistettava.

## 4 Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Tarvittaessa apuaineelle tai apuaineelle on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.

Väriaineen tunnistamiseen esitetyn menetelmän on mahdollistettava sen varmistaminen, että ne mainitaan direktiivin 78/25/ETY luettelossa.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen säilytysaineille; yläarajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutusten lisääntymistä.

## 5 Turvallisuuskokeet

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitettyjen tässä liitteessä olevan 7 osan mukaisesti tehtyjen kokeiden lisäksi on ilmoitettava myös turvallisuuskokeet. Näiden kokeiden on mieluiten oltava yliannostustutkimuksia, jotka suoritetaan ainakin yhdellä herkimmistä kohdelajeista käytäen suurimman vaaran aiheuttavaa annostelureittiä.

## 6 Steriiliys- ja puhtauskokeet

Tarpeelliset kokeet vieraiden tekijöiden tai muiden tuotteiden aiheuttaman kontaminaation esiintymättömyyden osoittamiseksi on suoritettava immunologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaisesti.

## 7 Inaktivaatio

Mahdollisuuksien mukaan on suoritettava tutkimus lopullisessa pakkauksessa olevan tuotteen inaktivaation varmistamiseksi.

## 8 Jäännöskosteus

Jokainen kylmäkuivatun tuote-erän jäännöskosteus on tutkittava.

## 9 Erien yhdenmukaisuus

Jotta varmistetaan tuotteen samanlainen teho erästä toiseen ja sen vaatimustenmukaisuus, on suoritettava vaikuttavien aineiden pitoisuuskokeita joko pakkaamattomalle erälle tai lopputuote-erälle sopivalla luotettavuusvälillä *in vitro*- ja *in vivo*-menetelmillä, joissa on mukana asianmukaiset vertailutuotteet, jos sellaisia on käytettävissä; poikkeustapauksissa koe voidaan suorittaa valmistuksen välivaiheessa, niin myöhäisessä valmistusprosessin vaiheessa kuin mahdollista.

## F. SÄILYVYYSKOKEET

Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 6 ja 9 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Suoritetuista tutkimuksista, joilla hakija perustelee esittämänsä kestoaikaa, on annettava kuvaus. Näiden tutkimusten on aina oltava reaaliaikakokeita; ne on lisäksi suoritettava riittävästä määrästä eriä, jotka on tuotettu esitetyn prosessin mukaisesti ja tuotteista, jotka on säilytetty lopullisessa pakkauksessa (pakkauksissa); näihin tutkimuksiin sisältyvät biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet.

Päätelmien on sisällettävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetylle kestoajalle kaikissa suositelluissa säilytysolosuhteissa.

Rehussa annettavista tuotteista on annettava tarvittaessa tiedot tuotteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa silloin, kun sekoitus tapahtuu käyttöohjeiden mukaisesti.

Jos lopputuotteen on oltava käyttövalmista ennen sen antamista, on käyttövalmiin tuotteen kesto aika mainittava. Ehdotettua kesto aikaa tukevat tiedot on toimitettava.

## 7 OSA

## TURVALLISUUSKOKEET

### A. JOHDANTO

1 Turvallisuuskokeiden on tuotava esiin immunologisesta eläinlääkkeestä aiheutuvat mahdolliset vaarat, jotka voivat esiintyä ehdotetuissa käyttöolosuhteissa eläimillä; ne on arvioitava suhteessa lääkkeen mahdollisiin hyötyihin.

Silloin kun immunologiset eläinlääkkeet sisältävät eläviä organismeja, erityisesti sellaisia, joita rokotetut eläimet voisivat levittää, on samaan tai mihin tahansa muuhun mahdollisesti

altistuviin lajeihin kuuluviin rokottamattomiin eläimiin kohdistuva mahdollinen vaara arvioitava.

2 Tiedot ja asiakirjat, jotka direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaan on liitettävä markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen, on toimitettava jäljempänä B jaksossa olevien vaatimusten mukaisesti.

3 Jäsenvaltioiden on varmistettava, että laboratoriokokeet suoritetaan neuvoston direktiiveissä 87/18/ETY ja 88/320/ETY säädettyjen hyvien laboratoriokäytännön periaatteiden mukaisesti.

### B. YLEISET VAATIMUKSET

1 Turvallisuuskokeet on suoritettava kohdelajilla.

2 Käytettävän annoksen on vastattava käytettäväksi suositeltua määrää ja sisällettävä suurin pitoisuus tai vahvuus, josta hakemus jätetään.

3 Turvallisuuskokeisiin käytettävä näyte on otettava erästä tai eristä, jotka on tuotettu markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitetyn valmistusprosessin mukaisesti.

### C. LABORATORIOKOKEET

#### 1 Kerta-annoksen turvallisuus

Immunologinen eläinlääke on annettava suositeltuna annoksena ja jokaista suositeltua annostelureittiä käyttäen jokaiselle eläinlajille ja -ryhmälle, jolle se on tarkoitettu käytettäväksi. Eläimiä on seurattava, ja niistä on tutkittava paikallisen ja systeemisen reaktioiden merkkejä. Tarvittaessa näiden tutkimusten on sisällettävä injektio kohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset kuolemanjälkeiset tutkimukset. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

Eläimiä on seurattava ja tutkittava, kunnes reaktioita ei enää ole odotettavissa, mutta seuranta- ja tutkimusjakson on kaikissa tapauksissa oltava ainakin 14 annon jälkeistä päivää.

#### 2 Kertayliannoksen turvallisuus

Yliannos immunologista eläinlääkettä on annettava jokaista suositeltua annostelureittiä kohdelajin herkimpiä ryhmiä edustaville eläimille. Eläimiä on seurattava, ja niistä on tutkittava paikallisten ja yleisten reaktioiden merkkejä. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

Eläimiä on seurattava ja tutkittava ainakin 14 annon jälkeistä päivää.

#### 3 Toistetun annoksen turvallisuus

Toistettua yksittäisannostelua voidaan edellyttää tällaisen annon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseksi. Nämä kokeet on suoritettava kohdelajin herkimmillä ryhmillä käyttäen suositeltua annostelureittiä.

Eläimiä on seurattava ja niistä on tutkittava ainakin 14 viimeisen annon jälkeistä päivää paikallisten ja yleisten reaktioiden merkkejä. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

#### 4 Lisäantymistoimintojen tutkiminen

Lisääntymistoimintojen tutkimista on harkittava silloin, kun tiedot viittaavat siihen, että lähtöaine, josta tuote on johdettu, voi olla mahdollinen vaaratekijä. Urosten sekä tiineiden ja muiden kuin tiineiden naaraiden lisääntymiskyky on tutkittava suositellulla annoksella ja suositeltuja annostelureittejä käyttäen. Lisäksi haitalliset vaikutukset jälkeläisiin sekä teratogeeniset ja tiineyden keskeytymisen aiheuttavat vaikutukset on tutkittava.

Tämä tutkimus voi muodostaa osan edellä 1 kohdassa esitetyistä turvallisuuskokeista.

## 5 Immunologisten toimintojen tutkiminen

Silloin kun immunologinen eläinlääke saattaa vaikuttaa haitallisesti rokotetun eläimen tai sen jälkeläisen immuunivasteeseen, on sopivat kokeet immunologisista toiminnoista suoritettava.

## 6 Erityisvaatimukset eläville rokotteille

### 6.1 Rokotekannan leviäminen

Rokotekannan leviäminen rokotetuista kohde-eläimistä rokotamattomiin on tutkittava käyttäen suositeltua annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa leviämiseen. Lisäksi voi olla tarpeen tutkia leviämistä eläimiin, joille lääke ei ole tarkoitettu, mutta jotka voisivat olla herkkiä elävälle rokotekannalle.

### 6.2 Jakaantuminen rokotetussa eläimessä

Ulosteista, virtsasta, maidosta, nenä- ja muista eritteistä on tutkittava organismin esiintyminen. Lisäksi tutkimuksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisesta ruumiissa kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa organismin replikaatio on taipuvainen tapahtumaan. Tutkimukset on suoritettava tunnettuihin zoonoottisiin sairauksiin elintarvikkeita tuottavilla eläimillä käytettävistä elävistä rokotteista.

### 6.3 Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi

Virulentiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen siirrostustason ainetta, joka on vähiten heikennetty lähtöviljelmäaineksen ja lopputuotteen välillä. Alkuperäinen rokotaminen on suoritettava käyttämällä sitä suositeltua annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumiseen. Ainakin viisi perättäistä siirrostusta on suoritettava kohde-eläinlajin kautta; jos tämä ei ole teknisesti mahdollista johtuen organismin kyvyttömyydestä replikoida riittävästi, on niin monta siirrostusta kuin mahdollista suoritettava kohdelajilla. Tarvittaessa voidaan *in vivo* siirrostusten välillä suorittaa organismin lisääntyminen *in vitro*. Siirrostukset on suoritettava käyttäen sitä annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumiseen.

### 6.4 Rokotekannan biologiset ominaisuudet

Muut kokeet voivat olla tarpeen käytettävän rokotekannan mahdollisten sisäisten biologisten ominaisuuksien (esim. neurotropismi) määrittämiseksi niin tarkasti kuin mahdollista.

### 6.5 Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely

Rekombinaation tai genomien uudelleenjärjestelyn mahdollisuutta kenttä- tai muiden kantojen kanssa on tarkasteltava.

## 7 Jäämien tutkiminen

Immunologisista eläinlääkkeistä ei yleensä ole tarpeen suorittaa jäämätutkimuksia. Jos lisäaineita ja/tai säilytysaineita kuitenkin käytetään immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa, on elintarvikkeisiin mahdollisesti jäävän jäämän mahdollisuus otettava tarkasteltavaksi. Tällaisten jäämien vaikutukset on tarvittaessa tutkittava. Lisäksi zoonoottisiin sairauksiin tarkoitetuilta eläviltä rokotteilta voidaan tarvita jäämien määrittämistä

rokotuspaikasta, edellä 6.2 kohdassa esitettyjen tutkimusten lisäksi.

Varo aika on ehdotettava, ja sen riittävyttä on tarkasteltava suhteessa mahdollisesti suoritettuihin jäämätutkimuksiin.

## 8 Yhteisvaikutukset

Kaikki tunnetut yhteisvaikutukset muiden tuotteiden kanssa on ilmoitettava.

### D. KENTTÄTUTKIMUKSET

Jollei muu ole perusteltua, on laboratoriotutkimusten tuloksia täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla vahvistavilla tiedoilla.

### E. EKOTOKSISUUS

Immunologisen eläinlääkkeen ekotoksisuustutkimuksen tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, jotka tuotteen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa mahdolliset varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten vaarojen vähentämiseksi.

Ekotoksisuuden arviointi on pakollinen kaikille muille eläinlääkettä koskeville markkinoille saattamista koskeville lupahakemuksille paitsi direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaisesti jätetyille hakemuksille.

Tämä arviointi on tavallisesti suoritettava kahdessa vaiheessa.

Ensimmäisessä vaiheessa tutkijan on arvioitava tuotteen, sen vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ympäristöä altistavan mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

- kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi eläinten ryhmäkohtainen vai tai yksilökohtainen lääkintä),
- annostelutapa, erityisesti se mahdollisuus, että tuote pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- hoidettujen eläinten ympäristöön mahdollisesti erittämä tuote, sen vaikuttavat aineet tai niiden metaboliitit ja niiden pysyvyys eritteissä,
- jätteiden tai käyttämättömien tuotteiden hävittäminen.

Toisessa vaiheessa tutkijan on harkittava, ovatko erityiset lisätutkimukset tarpeen tuotteen vaikutuksista tiettyihin ekosysteemeihin. Hänen on tutkittava tuotteen ympäristöä altistavaa määrää ja kestoa sekä tässä direktiivissä edellytettyjen muiden kokeiden ja tutkimusten tiedot sen fysikaalisista/kemiallisista, farmakologisista ja/tai toksikologisista ominaisuuksista. Jos on tarpeen, tuotteen vaikutuksista on tehtävä lisätutkimuksia (maa, vesi, ilma, vesistöt, organismit, joille lääke ei ole tarkoitettu).

Nämä lisätutkimukset on suoritettava vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 27 päivänä kesäkuuta 1967 annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY<sup>(1)</sup>, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 91/632/ETY<sup>(2)</sup>, liitteessä V vahvistettujen menetelmien

<sup>(1)</sup> EYVL N:o 196, 16.8.1967, s. 1

<sup>(2)</sup> EYVL N:o 338, 10.12.1991, s. 23

mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät riittävästi kata tutkimuksen loppupistettä, muiden kansainvälisesti tunnustettujen menetelmien mukaisesti. Kokeiden määrä ja tyypit sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

## 8 OSA

### TEHOA KOSKEVAT KOKEET

#### A. JOHDANTO

- 1 Tässä osassa esitettyjen kokeiden tarkoituksena on osoittaa ja vahvistaa immunologisen eläinlääkkeen teho. Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen sisältämien erityisten kokeiden tulosten on tuettava kaikkia hakijan esittämiä väittämiä lääkkeen ominaisuuksista, vaikutuksista ja käytöstä.
- 2 Direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan toisen kohdan 10 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava jäljempänä olevien säännösten mukaisesti.
- 3 Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset kokeet on suoritettava harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Se on kirjattava ennen kokeiden aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaisista, ja se on otettava huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan kliinisten kokeiden järjestelyltä, suorittamiselta, tietojen keruulta, asiakirjoilta ja varmentamiselta.

- 4 Ennen kokeiden alkua niissä käytettävien eläinten omistajan on annettava kirjallinen suostumuksensa, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti erityisesti kokeeseen osallistumisen seurauksista, hoidetun eläimen lopettamistavasta tai sen käyttämisestä elintarvikkeiden tuottamiseen. Jäljennös tästä ilmoituksesta, jonka eläimen omistaja on varmentanut nimikirjoituksellaan ja päivännyt, on liitettävä koetta koskeviin asiakirjoihin.
- 5 Jollei koetta suoriteta sokkona järjestelyinä, sovelletaan direktiivin 81/851/ETY 43–47 artiklan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäviksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa on merkinnän "Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kliinisessä kokeessa käytettäväksi" oltava etiketissä selvästi ja pysyvästi.

#### B. YLEISET VAATIMUKSET

- 1 Rokotekannan valinta on perusteltava epizootologisten tietojen pohjalta.
- 2 Laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien kokeiden on oltava vertailuvia tutkimuksia, joihin sisältyy hoitamattomia vertailueläimiä.

Yleensä käyttöoloissa suoritettujen kokeiden, joihin sisältyvät hoitamattomat vertailueläimet, ilmoitetaan laboratorioskokeiden tueksi.

Kaikki kokeet on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä

suoritettavissa tarkastustutkimuksissa. Tutkijan on osoitettava kaikkien asiaan liittyvien menetelmien validiteetti. Kaikki tulokset on esitettävä niin tarkasti kuin mahdollista.

Kaikki saadut tulokset, olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä, on ilmoitettava.

- 3 Immunologisen eläinlääkkeen teho on osoitettava jokaisen rokotettavaksi suositellun kohdelajin jokaista ryhmää varten, käyttäen jokaista suositeltua annostelureittiä ja ehdotettua annostelua. Luonnollisten ja emästä saatujen vasta-ainesten vaikutus rokotteen tehoon on arvioitava riittävästi. Kokeista saatujen tietojen on tuettava väitteitä suojauksen alkamisesta ja kestosta.
- 4 Multivalenttien ja yhdistelmämuotoisten immunologisten eläinlääkkeiden jokaisen ainesosan teho on osoitettava. Jos lääke suositellaan annettavaksi toisen eläinlääkkeen kanssa yhdistelmänä tai yhtäaikaaisesti, on niiden yhteensopivuus osoitettava.
- 5 Aina kun lääke on osa hakijan suosittelemaa rokotusohjelmaa, käynnistys- tai tehostevaikutus tai tuotteen osuus koko ohjelman tehoon on osoitettava.
- 6 Käytettävän annoksen on oltava se määrä tuotetta, jota tullaan suosittelemaan käytettäväksi ja joka sisältää alhaisimman pitoisuuden tai aktiivisuuden, josta hakemus jätetään.
- 7 Tehon osoittamista koskeviin kokeisiin käytettävät näytteet on otettava tuotteiden erästä tai eristä, jotka on tuotettu markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitetyn valmistusprosessin mukaisesti.
- 8 Eläimille diagnostisista syistä annettavista immunologisista eläinlääkkeistä on hakijan ilmoitettava, kuinka tuotteen aiheuttamat reaktiot on tarkoitus tulkita.

#### C. LABORATORIOKOKEET

- 1 Periaatteessa lääkkeen teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorio-olosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimelle suositelluissa käyttöolosuhteissa. Jos mahdollista, on altistusolosuhteiden jäljiteltävä tulehduksen luonnollisia olosuhteita, esimerkiksi altistavan organismin määrän ja altistuksen annostelureitin suhteen.
- 2 Jos mahdollista, immuunimekanismi (soluvälitteinen/humoraalinen, paikallinen/yleinen, immunoglobuliinien luokat), joka käynnistyy sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimille suositeltua annostelureittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.

#### D. KENTTÄTUTKIMUKSET

- 1 Jollei muu ole perusteltua, on laboratoriotutkimusten tuloksia täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla tiedoilla.
- 2 Jos laboratorioskokeilla ei saada tuotteen tehoa osoitetuksi, voi pelkkien kenttäkokeiden suorittaminen olla hyväksyttävää.

## 9 OSA

**TIEDOT JA ASIAKIRJAT IMMUNOLOGISTEN  
ELÄINLÄÄKKEIDEN TURVALLISUUS- JA TEHOKOKEISTA****A. JOHDANTO**

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on turvallisuus- ja tehokokeita koskevan hakemusaineiston sisällettävä johdanto, joka määrittelee aiheen ja osoittaa tutkimukset, jotka on suoritettu 7 ja 8 osaa noudattaen, sekä yhteenveto julkaisuviitteineen. Minkä tahansa 7 ja 8 osassa luettellun tarkastuksen tai kokeen poisjättäminen on ilmoitettava ja perusteltava.

**B. LABORATORIOKOKKEET**

Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista kokeista:

- 1) yhteenveto;
- 2) tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;
- 3) yksityiskohtainen koesuunnitelma, jossa esitetään menetelmät, käytetyt laitteet ja materiaali, eläinten laji, rotu tai kanta, luokka, alkuperä, tunnisteen ja määrä, niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteet, joista ilmoitetaan muun muassa, olivatko ne vapaista erityisistä taudinaiheuttajista ja/tai erityisistä vasta-aineista, rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden määrä, annos, annostelureitti, -ohjelma ja -päivämäärät, kuvaus käytetyistä tilastollisista menetelmistä;
- 4) saivatko vertailueläimet plaseboa vai eivät;
- 5) kaikki saadut yleiset ja yksilökohtaiset tulokset (keskiarvoineen ja keskihajontoineen), olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä. Tiedot on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tulokset voidaan arvioida kriittisesti riippumatta kirjoittajan niistä esittämistä tulkintoista. Käsittelemättömät tiedot on esitettävä taulukon muodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää esimerkiksi jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia;
- 6) havaittujen sivuvaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
- 7) lukumäärä eläimistä, joiden osalta kokeet keskeytettiin ja syyt keskeyttämisille;
- 8) tulosten tilastollinen analyysi silloin, kun tutkimusohjelma sitä edellyttää, ja tulosten vaihtelu;
- 9) mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
- 10) yksityiskohdat kaikista muista kuin tutkittavasta lääkkeestä, jota annettiin kokeen aikana;
- 11) saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa lääkkeen turvallisuutta ja tehoa koskeviin päätelmiin.

**C. KENTTÄTUTKIMUKSET**

Kenttätutkimuksia koskevien ilmoitusten on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta puolueettomat päätelmät voidaan tehdä. Niiden on sisällettävä seuraavat tiedot:

- 1) yhteenveto;
- 2) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, toimi ja pätevyys;
- 3)annon tapahtumapaikka ja -aika; eläimen tai eläinten omistajan nimi ja osoite;
- 4) yksityiskohdat tutkimussuunnitelmasta, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaalista, annostelureitti, annosteluohjelma, annos, eläinryhmät, havainnoinnin kesto, serologinen vaste ja muutannon jälkeen eläimillä suoritettut analyysit;
- 5) saivatko vertailueläimet plaseboa vai eivät;
- 6) hoidettujen ja vertailueläinten tunnisteen (ryhmäkohtainen tai yksilökohtainen, kuten tarkoituksenmukaista), kuten laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
- 7) lyhyt kuvaus kasvatus- ja ruokintatavasta, ilmoittaen rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyyppit ja määrät;
- 8) kaikki tiedot kliinisistä havainnoista, suorituksista ja tuloksista (yhdessä keskiarvojen ja keskihajontojen kanssa); yksilökohtaiset tiedot on ilmoitettava silloin, kun tarkastukset ja mittaukset on suoritettu yksilöillä;
- 9) kaikki kliiniset havainnot ja tutkimusten tulokset, olivatpa ne suotuisia tai epäsuotuisia, yhdessä täydellisen ilmoituksen kanssa lääkkeen arvioimiseksi tarvittavista kliinisistä havainnoista ja puolueettomien aktiivisuuskokeiden tuloksista; käytetyt menetelmät on osoitettava ja tuloksissa olevien vaihtelujen merkitys selitettävä;
- 10) vaikutus eläinten suorituksiin (esim. muninta, maidontuotanto, lisääntymiskyky);
- 11) lukumäärä niistä eläimistä, joiden osalta kokeet keskeytettiin ja syyt keskeyttämisille;
- 12) havaittujen sivuvaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
- 13) mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
- 14) kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavista lääkkeistä, joita on annettu joko ennen tai yhtäaikaista tutkittavan tuotteen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohdat mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;
- 15) saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johdettava päätelmiin tuotteen turvallisuudesta ja tehosta.

**D. YLEISET PÄÄTELMÄT**

Yleiset päätelmät on annettava 7 ja 8 osan mukaisesti suoritettujen tarkastusten ja kokeiden kaikista tuloksista. Niiden on sisällettävä kaikkien saatujen tulosten puolueeton tarkastelu ja johtaa päätelmiin immunologisen eläinlääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

**E. VIITTAUKSET JULKAISUIHIN**

Viitteet julkaisuihin, joita on lainattu A kohdassa mainitussa yhteenvedossa, on lueltava yksityiskohtaisesti.