

I

(Säädökset, jotka on julkaistava)

EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/82/EY,**annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,****eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä**

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN
NEUVOSTO, jotka

ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 95 artiklan,

ottavat huomioon komission ehdotuksen,

ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon ⁽¹⁾,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua menettelyä ⁽²⁾

sekä katsovat seuraavaa:

(1) Eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annettua neuvoston direktiiviä 81/851/ETY ⁽³⁾, eläinlääkkeiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annettua neuvoston direktiiviä 81/852/ETY ⁽⁴⁾, eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä annetun direktiivin 81/851/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja lisäsäännösten säätämisestä immunologisille eläinlääkkeille 13 päivänä joulukuuta 1990 annettua neuvoston direktiiviä 90/677/ETY ⁽⁵⁾ ja eläinlääkkeitä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun direktiivin 81/851/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja homeopaattisia eläinlääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 22 päivänä syyskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/74/ETY ⁽⁶⁾ on muutettu useita kertoja huomattavilta osin. Sen vuoksi olisi selkeyden ja järjestyksen takia kodifioitava mainitut direktiivit.

(2) Kaikkien eläinlääkkeiden tuotantoa ja jakelua koskevien säännösten ensisijaisena tarkoituksena on oltava kansanterveyden turvaaminen.

(3) Tämä päämäärä on kuitenkin saavutettava keinoilla, jotka eivät ole omiaan estämään lääketeollisuuden tai -kaupan kehittymistä yhteisössä.

(4) Sikäli kuin jäsenvaltiolla jo on eläinlääkkeitä säänteleviä lakeja, asetuksia ja hallinnollisia määräyksiä, ne olennaisilta periaatteiltaan eroavat toisistaan. Tämä saattaa estää lääkkeiden kauppaa yhteisössä ja se siten vaikuttaa suoraan sisämarkkinoiden toimintaan.

(5) Siksi on tarpeen poistaa tällaiset esteet. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi on välttämätöntä lähentää asiaan liittyviä säännöksiä.

(6) Kansanterveyden ja eläinlääkkeiden vapaan liikkuvuuden kannalta on tarpeen, että toimivaltaisilla viranomaisilla on käytettävissään kaikki tarpeelliset tiedot hyväksytyistä eläinlääkkeistä valmisteiden ominaisuuksia koskevien hyväksytyjen yhteenvetojen muodossa.

(7) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta 22 päivänä heinäkuuta 1993 annetussa neuvoston asetuksessa (ETY) N:o 2309/93 ⁽⁷⁾ säädettyä yhteisön keskitettyä luvanantomenettelyä, muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi tunnustettava toimivaltaisen viranomaisen antama markkinoille saattamista koskeva lupa, ellei niillä ole painavia syitä olettaa, että kyseisen eläinlääkkeen salminen voi aiheuttaa vaaraa ihmisten tai eläinten tervey-

⁽¹⁾ EYVL C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Euroopan parlamentin lausunto, annettu 3. heinäkuuta 2001 (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä) ja neuvoston päätös, tehty 27. syyskuuta 2001.

⁽³⁾ EYVL L 317, 6.11.1981, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimiksi muutettuna komission direktiivillä 2000/37/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ EYVL L 317, 6.11.1981, s. 16. Direktiivi sellaisena kuin se on viimiksi muutettuna komission direktiivillä 1999/104/EY (EYVL L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12.

⁽⁷⁾ EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on muutettuna komission asetuksella (EY) 649/98 (EYVL L 8, 24.3.1998, s. 7).

- delle tai ympäristölle. Jäsenvaltioiden ollessa eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja tehosta, kysymys olisi arvioitava tieteellisesti yhteisön tasolla yhteisen, asianomaisia jäsenvaltioita velvoittavan päätöksen tekemiseksi kaikista riidanalaisista kohdista. Tämä päätös olisi toteutettava nopeaa menettelyä noudattaen, johon sisältyy komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.
- (8) Tätä tarkoitusta varten on tarpeen perustaa asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustetun Euroopan lääkearviointiviraston alaisuuteen kuuluva eläinlääkekomitea.
- (9) Tämä direktiivi on tärkeä vaihe eläinlääkkeiden vapaan liikkuvuuden päämäärän saavuttamisessa. Uudet toimenpiteet voivat kuitenkin osoittautua, erityisesti eläinlääkekomiteassa saavutettavien kokemusten valossa, välttämättömiksi jäljellä olevien vapaan liikkuvuuden esteiden poistamiseksi.
- (10) Lääkerekhut eivät kuulu tämän direktiivin soveltamisalaan. Kansanterveyteen liittyvistä ja taloudellisista syistä on kuitenkin tarpeen kieltää sellaisten eläinlääkkeiden käyttäminen lääkehujen valmistuksessa, joille ei ole myönnetty lupaa.
- (11) Haitallisuuden ja terapeuttisen tehon käsitteet voidaan arvioida vain suhteessa toisiinsa ja niillä voi olla vain suhteellinen merkitys riippuen tieteen kehityksestä ja lääkkeen aiotusta käyttötarkoituksesta. Eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävillä asiakirjoilla ja ilmoituksilla on osoitettava, että tehoon liittyvät edut ovat merkittävämpiä kuin mahdolliset vaarat. Jos tätä ei voida osoittaa, hakemus on hylättävä.
- (12) Markkinoille saattamista koskeva lupa olisi myös evättävä silloin, kun lääkeaineella ei ole terapeuttista vaikutusta tai kun tällaista vaikutusta ei ole riittävästi osoitettu. Käsitteellä terapeuttinen vaikutus tarkoitetaan valmistajan lupaamaa vaikutusta.
- (13) Markkinoille saattamista koskeva lupa tulee myös evättävä silloin, kun osoitettu varoaika ei ole riittävän pitkä poistamaan jäämistä johtuvia terveydellisiä vaaroja.
- (14) Ennen kuin immunologisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskeva lupa voidaan myöntää, valmistajan on osoitettava, että hän voi jatkuvasti taata, että erät ovat yhdenmukaisia.
- (15) Toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava valtuudet kieltää immunologisen eläinlääkkeen käyttö silloin, kun hoidettujen eläinten immunologiset vasteet häiritisivät kansallista tai yhteisön ohjelmaa eläintautien toteamiseksi, hävittämiseksi tai tarkastamiseksi.
- (16) Ensisijaisesti on toivottavaa antaa homeopaattisten lääkkeiden käyttäjille hyvin selkeät tiedot niiden homeopaattisesta luonteesta sekä riittävät takeet niiden laadusta ja vaarattomuudesta.
- (17) Homeopaattisten eläinlääkkeiden valmistusta, valvontaa ja tarkastusta koskevat säännökset on yhdenmukaistettava, jotta tehtäisiin mahdolliseksi turvallisten ja hyvälaatuisten lääkkeiden liikkuminen kaikkialla yhteisössä.
- (18) Ottaen huomioon homeopaattisten eläinlääkkeiden erityisluonteen, kuten niiden sisältämien vaikuttavien ainesosien erittäin alhaiset pitoisuudet ja vaikeudet soveltaa niihin kliinisiin tutkimuksiin liittyviä tavomaisia tilastollisia menetelmiä, on toivottavaa säätää erityisestä yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä niille perinteisille homeopaattisille lääkkeille, jotka saatetaan markkinoille ilman lääkemudossa esitettyjä erityisiä terapeuttisia käyttötarkoituksia ja annostuksella, joka ei aiheuta vaaraa eläimelle.
- (19) Eläinlääkkeiden myyntilupaa säänteleviä tavallisia säännöksiä on kuitenkin sovellettava homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, joita pidetään kaupan terapeuttisiin käyttötarkoituksiin varustettuna tai muodossa, josta voi aiheutua vaaraa, jota täytyy punnita suhteessa haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen. Jäsenvaltioiden tulisi voida soveltaa erityisiä säännöksiä lemmikkieläimille ja eksoottisille lajeille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi tehtyjen testien ja tutkimusten tulosten arviointiin, edellyttäen, että ne ilmoittavat niistä komissiolle.
- (20) Ihmisten ja eläinten terveyden paremman suojelemisen vuoksi, ja jotta vältettäisiin ponnistelujen tarpeeton toistaminen eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia tutkittaessa, jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista sallimaansa eläinlääkettä koskevat arviointikertomukset ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava lykätä eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen tutkimista, silloin kun eläinlääkettä jo tutkitaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, tarkoituksena tunnistaa jalkimmaisen jäsenvaltion tekemä päätös.
- (21) Eläinlääkkeiden liikkuvuuden helpottamiseksi ja sen ehkäisemiseksi, että yhdessä jäsenvaltiossa suoritettut tar-

- kastukset toistetaan toisessa jäsenvaltiossa, tulisi eläinlääkkeiden valmistukseen, niiden tuontiin kolmansista maista ja vastaavien lupien myöntämiseen soveltaa vähimmäisvaatimuksia.
- (22) Yhteisössä valmistettujen eläinlääkkeiden laatu tulisi taata vaatimalla lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden noudattamista, riippumatta lääkkeiden lopullisesta päämäärästä.
- (23) Tulisi toteuttaa toimenpiteet myös sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden jälleenmyyjillä on jäsenvaltioiden myöntämä toimilupa ja että ne pitävät asianmukaisia luetteloja.
- (24) Eläinlääkkeillä suoritettavia kokeita varten tarkoitetut standardit ja tutkimussuunnitelmat ovat näiden valmisteiden valvonnan ja siten kansanterveyden suojaamisen tehokas väline ja niillä voidaan helpottaa näiden lääkkeiden liikkuvuutta asettamalla yhdenmukaiset säännöt kokeita sekä valmistesiakirjojen laatimista varten; ne antavat toimivaltaisille viranomaisille mahdollisuuden perustaa ratkaisunsa yhdenmukaisiin tutkimuksiin ja yhdenmukaisiin arviointiperusteisiin ja vaikuttavat siten arviointieroja vähentävästi.
- (25) On suositeltavaa säätää tarkemmin tapauksista, joissa farmakologisten, toksikologisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse toimittaa luvan saamiseksi eläinlääkkeelle, joka on olennaisesti samanlainen kuin innovatiivinen valmiste, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan. Yhteiskuntapoliittisista syistä eläimillä suoritettavia tutkimuksia ei kuitenkaan tulisi toistaa ilman painavaa syytä.
- (26) Sisämarkkinoiden toteuttamisen seurauksena kolmansista maista maahantuotujen eläinlääkkeiden laadun takaamiseksi tehtävistä erityistarkastuksista ei myönnetä vapautusta, ellei aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan tarpeellisten tarkastusten suorittaminen viejämäassa, ole sovittu yhteisön kanssa.
- (27) Jotta voitaisiin taata käytössä olevien eläinlääkkeiden jatkuva turvallisuus, on varmistettava, että yhteisössä käytössä olevia lääkevalvontajärjestelmiä mukautetaan jatkuvasti tieteen ja tekniikan kehityksen perusteella.
- (28) Kansanterveyden suojelemiseksi on kerättävä ja arvioitava tietoa eläinlääkkeiden käyttöön liittyvistä epätoivotuista vaikutuksista ihmisiin.
- (29) Lääkevalvontajärjestelmissä on otettava huomioon saatavilla oleva tieto, joka koskee puutteellista tehoa.
- (30) Lisäksi alkuperäistarkoituksesta poikkeavan käytön aiheuttamia epätoivottuja vaikutuksia koskevan tiedon keräämisellä sekä varoajan oikeellisuutta ja mahdollisia ympäristöongelmia koskevilla tutkimuksilla voidaan edistää eläinlääkkeiden asianmukaisen käytön säännöllistä valvontaa.
- (31) On otettava huomioon muutokset, joita aiheutuu määritelmien, terminologian ja teknologian kehittämisen kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta lääkevalvonnan alalla.
- (32) Yhteisössä markkinoille saatettavien eläinlääkkeiden epätoivottuja vaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisesti, minkä pitäisi mahdollistaa se, että epätoivotuista vaikutuksista raportoitaessa voitaisiin käyttää yhä yhteistä pistettä ja varmistaa samalla, että toimivaltaiset viranomaiset saavat nämä tiedot käyttöönsä kaikissa jäsenvaltioissa.
- (33) On yhteisön edun mukaista varmistaa, että keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneiden eläinlääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkevalmisteiden lääkevalvontajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.
- (34) Markkinoille saattamista koskevien lupien haltijoiden olisi vastattava aktiivisesti markkinoille saattamiensa eläinlääkkeiden jatkuvasta lääkevalvonnasta.
- (35) Tämän direktiivin täytäntöönpanemiseksi tarvittavista toimenpiteistä olisi päätettävä menettelystä komissiolle siirrettyä täytäntöönpanovaltaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY ⁽¹⁾ mukaisesti.
- (36) Kansanterveyden paremman suojelemisen vuoksi on tarpeen täsmentää, että ihmisten käyttöön tarkoitetut elintarvikkeet eivät saa olla peräisin klinisiin eläinlääkkeeksiin käytetyistä eläimistä, ellei jäämän enimmäistasoa ole vahvistettu asianomaisen eläinlääkkeen osalta yhteisön menettelystä eläinlääkejäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi eläinperäisissä elintarvikkeissa 26 päivänä kesäkuuta 1990 annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 ⁽²⁾ mukaisesti.
- (37) Komission olisi saatava toimivalta muuttaa liitettä I sen mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen.

⁽¹⁾ EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽²⁾ EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission asetuksella (EY) N:o 1274/2001 (EYVL L 175, 28.6.2001, s. 14).

(38) Tämän direktiivin ei pidä vaikuttaa jäsenvaltioiden velvoitteisiin, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä,

— kemiallinen, esimerkiksi

alkuaine, luonnossa esiintyvä kemiallinen aine ja kemiallisella muuntamisella tai synteisillä saatu kemiallinen yhdiste.

OVAT ANTANEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

I OSASTO

MÄÄRITELMÄT

1 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

1. 'Lääkevalmisteella':

kaikkia valmiiksi valmistettuja lääkkeitä, jotka saatetaan markkinoille erityisellä nimellä erityispakkauksessa.

2. 'Eläinlääkkeellä':

kaikkia aineita tai aineitten yhdistelmiä, jotka on tarkoitettu eläimen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn.

Kaikki aineet tai aineiden yhdistelmät, jotka voidaan antaa eläimelle sairauden syyn selvittämiseksi taikka elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi eläimessä, katsotaan myös eläinlääkkeeksi.

3. 'Valmiilla eläinlääkkeellä':

kaikkia ennalta valmistettuja eläinlääkkeitä, jotka eivät täytä lääkevalmisteen määritelmää ja jotka on saatettu markkinoille sellaisena lääkemuotona, joka voidaan käyttää ilman edelleen käsittelyä.

4. 'Aineella':

kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

— ihminen, esimerkiksi

ihmisveri ja verivalmisteet;

— eläinkunta, esimerkiksi

mikro-organismi, kokonainen eläin, elinten osa, eläimen erite, toksiini, uute, verituote;

— kasvikunta, esimerkiksi

mikro-organismi, kasvi, kasvinosa, kasvin erite, uute;

5. 'Lääkereichua varten tarkoitetulla premiksillä':

kaikkia eläinlääkkeitä, jotka on ennalta valmistettu pitäen silmällä myöhempää lääkerichun valmistusta.

6. 'Lääkerichulla':

kaikkia eläinlääkkeen tai -lääkkeiden ja richun tai richujen sekoituksia, jotka ovat markkinoille saattamista varten valmiiksi valmistettuja ja tarkoitettu eläimille syötettäväksi ilman edelleen käsittelyä, parantavien tai ehkäisevien tai muiden 2 alakohdassa tarkoitettujen lääkkeellisten ominaisuuksien vuoksi.

7. 'Immunologisella eläinlääkkeellä':

eläinlääkettä, joka annetaan eläimille aktiivisen tai passiivisen immunitetin tuottamiseksi tai immunitettitilan tutkimiseksi.

8. 'Homeopaattisella eläinlääkkeellä':

kaikkia eläinlääkkeitä, jotka on valmistettu valmisteista, aineista tai rakenteista, joita kutsutaan homeopaattisiksi kannoiksi, Euroopan farmakopeassa kuvatun, tai jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti.

Homeopaattinen eläinlääke voi sisältää myös useita ainesosia.

9. 'Varoajalla':

välttämätöntä aikaa, joka on oltava tavanomaisissa olosuhteissa eläinlääkkeen viimeisen eläimille tapahtuvan antamisen ja tällaisista eläimistä tapahtuvan elintarvikkeiden tuottamisen välillä sen varmistamiseksi, että tällaiset elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä asetuksessa (ETY) N:o 2377/90 säädettyjä enimmäisrajoja ylittävinä määrinä.

10. 'Epätöivotulla vaikutuksella':

sellaista haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy eläimillä sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnosointiin tai hoitoon tai fysiologisen toiminnan muuntamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä.

11. 'Epätöivotulla vaikutuksella ihmiseen':

sellaista haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy eläinlääkkeelle altistuneella ihmisellä.

12. *'Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella':*

II OSASTO

hoidettujen eläinten kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta, synnynnäistä anomaliaa/epämuodostumaa taikka pysyviin tai pidentyneisiin oireisiin johtavaa epätoivottua vaikutusta.

SOVELTAMISALA

2 artikla

Tämän direktiivin säännöksiä sovelletaan erityisesti lääkkeiden, valmiiden eläinlääkkeiden tai lääkerehua varten tarkoitetun premiksin muodossa markkinoille saatettuihin eläinlääkkeisiin.

13. *'Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella':*

epätoivottua vaikutusta, jonka luonne, vakavuus tai sairaus ei ole yhdenmukainen tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa.

3 artikla

Tämän direktiivin säännöksiä ei sovelleta

14. *'Säännöllisillä turvallisuuskatsauksilla':*

säännöllisiä raportteja, jotka sisältävät 75 artiklassa tarkoitetut tiedot.

1. lääkkeitä sisältävien rehujen valmistusta, markkinoille saattamista ja käyttöä koskevista vaatimuksista yhteisössä 26 päivänä maaliskuuta 1990 annetussa neuvoston direktiivissä 90/167/ETY ⁽¹⁾ määriteltyihin lääkerehuihin.

Lääkerehuja voidaan kuitenkin valmistaa vain tämän direktiivin mukaisesti hyväksytyistä premikseistä;

15. *'Markkinoille saattamisen jälkeisellä valvontatutkimuksella':*

markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen mukaisesti suoritettavaa farmakologis-epidemiologista tai kliinistä tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa ja selvittää luvan saaneeseen eläinlääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara.

2. inaktivoituihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan maatilalla olevasta eläimestä tai eläimistä saaduista patogeeneistä tai antigeneistä ja käytetään tuon eläimen tai tuon tilan eläinten hoitoon samassa paikassa;

16. *'Alkuperäistarkoituksesta poikkeavalla käytöllä':*

sellaista eläinlääkkeen käyttöä, joka ei ole tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon mukaista, mukaan luettuina virheelinen käyttö ja vakava väärinkäyttö.

3. yksittäiselle eläimelle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuun lääkkeeseen (lääkemääräyksen mukainen apteekkivalmiste);

17. *'Eläinlääkkeiden tukkukaupalla':*

kaikkea toimintaa, johon kuuluu eläinlääkkeiden ostaminen, myynti, maahantuonti, maastavienti tai mikä tahansa muu kaupallinen suoritus, riippumatta siitä tapahtuuko se ansaitsemis mielessä tai ei, lukuun ottamatta:

4. farmakopean ohjeiden mukaan apteekissa valmistettuun ja lopulliselle käyttäjälle suoraan toimitettavaksi tarkoitettuun lääkkeeseen (apteekkivalmisteisiin);

— valmistajan itsensä valmistamien eläinlääkkeiden jakelua,

— eläinlääkkeiden vähittäisjakelua, jonka suorittavilla henkilöillä on 66 artiklan mukaisesti siihen oikeus.

5. radioaktiivisiin isotooppeihin perustuviin eläinlääkkeisiin;

6. rehujen lisäaineista 23 päivänä marraskuuta 1970 annetussa neuvoston direktiivissä 70/524/ETY ⁽²⁾ tarkoitettuihin lisäaineisiin silloin, kun ne yhdistetään tuon direktiivin mukaisesti eläinten rehuun ja eläinten täydennysrehuun.

Jäsenvaltiot voivat kuitenkin 10 artiklan 1 kohdan c alakohtaa ja 2 kohtaa soveltaessaan ottaa huomioon ensimmäisen kohdan 3 ja 4 alakohdassa tarkoitetut lääkkeet.

4 artikla

18. *'Virastolla':*

asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustettua Euroopan lääkearviointivirastoa.

1. Jäsenvaltiot voivat säätää, että tätä direktiiviä ei sovelleta ei-aktivoituihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan samalla maatilalla olevasta eläimestä tai eläimistä saaduista patogeeneistä tai antigeneistä ja käytetään tuon eläimen tai tuon tilan eläinten hoitoon samassa paikassa.

19. *'Vaaralla ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle':*

eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyvä vaara.

⁽¹⁾ EYVL L 92, 7.4.1990, s. 42.

⁽²⁾ EYVL L 270, 14.12.1970, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viikoksi muutettuna kommission asetuksella (EY) N:o 45/1999 (EYVL L 6, 12.1.1999, s. 3).

2. Jäsenvaltiot voivat sallia alueellaan poikkeuksia 5, 7 ja 8 artiklan säännöksistä sellaisten eläinlääkkeiden osalta, jotka on tarkoitettu ainoastaan akvaariokaloille, häkkilinnuille, kirjekylläyksille, terraarioeläimille ja pienille jyrsijöille edellyttäen, että tällaiset valmisteet eivät sisällä aineita, joiden käyttäminen edellyttää eläinlääkinnällistä valvontaa ja että kaikki mahdolliset toimenpiteet on toteutettu valmisteiden luvattoman, muille eläimille tapahtuvan käytön ehkäisemiseksi.

III OSASTO

MARKKINOILLE SAATTAMINEN

1 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupa

5 artikla

Eläinlääkettä ei saa jäsenvaltiossa saattaa markkinoille, ellei tämän jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ole antanut siihen tämän direktiivin mukaista lupaa tai ellei lupaa ole annettu asetuksen (ETY) N:o 2309/93 mukaisesti.

6 artikla

Jotta voitaisiin myöntää lupa saattaa markkinoille eläinlääke, joka on tarkoitettu annettavaksi elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimillä, sen sisältämien vaikuttavien aineiden tulee sisältyä asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III.

7 artikla

Jos terveystilanne niin vaatii, jäsenvaltio voi myöntää lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan tai luvan lääkkeen antamiseen eläimille sellaisten eläinlääkkeiden ollessa kyseessä, joille toinen jäsenvaltio on myöntänyt luvan tämän direktiivin mukaisesti.

8 artikla

Vakavan tautiepidemian sattuessa voivat jäsenvaltiot tilapäisesti sallia immunologisten eläinlääkkeiden käytön ilman markkinoille saattamista koskevaa lupaa, mikäli sopivaa lääkettä ei ole, ja ilmoitettuaan komissiolle yksityiskohtaisista käyttöehdoista.

9 artikla

Eläinlääkettä ei saa antaa eläimille, ellei markkinoille saattamista koskevaa lupaa ole myönnetty, paitsi, jos on kysymys 12 artiklan 3 kohdan j alakohdassa tarkoitetuista tutkimuksista, jotka toimivaltaiset kansalliset viranomaiset voimassa olevien kansallisten säännösten mukaisesti ilmoituksen tai luvan perusteella ovat hyväksyneet.

10 artikla

1. Milloin sairaustilaa varten ei ole olemassa hyväksyttyä lääkettä, jäsenvaltiot voivat poikkeuksellisesti sallia, etenkin välttääkseen aiheuttamasta eläimille kärsimystä, että eläinlääkäri antaa tai hänen henkilökohtaisella vastuullaan annetaan yhdelle eläimelle tai pienelle määrälle eläimiä tietyllä tilalla:

- a) asianomaisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin tai asetuksen (ETY) N:o 2309/93 nojalla toiselle eläinlajille tai toisessa sairaustilassa samalle eläinlajille käytettäväksi hyväksyttyä eläinlääkettä; tai
- b) jos a alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, lääkettä, jonka käyttämiseen ihmisille on asianomaisessa jäsenvaltiossa lupa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annettua Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY⁽¹⁾ tai asetuksen (ETY) N:o 2309/93 nojalla; taikka
- c) jos b alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön rajoissa sellaisen henkilön tiettyä tapautta varten valmistamaa eläinlääkettä, jolla on siihen kansallisen lainsäädännön mukaan lupa.

Ensimmäistä alakohtaa noudatettaessa ilmaisun 'yhdelle eläimelle tai pienelle määrälle eläimiä tietyllä tilalla' soveltamisalaan kuuluvat myös lemmikkieläimet ja sitä tulisi tulkita joustavammin sellaisten pieneläinlajien ja eksoottisten eläinlajien osalta, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen.

2. Mitä 1 kohdassa säädetään, sovelletaan edellyttäen, että lääke, silloin kun sitä annetaan elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimille, sisältää vain ainoastaan aineita, joita on asianomaisessa jäsenvaltiossa tuolle eläinlajille hyväksytyssä eläinlääkkeessä ja että elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävien eläinten osalta vastuussa oleva eläinlääkäri määrää tarkoituksenmukaisen varoajan.

Ellei käytetyssä lääkkeessä ilmoiteta varoaikaa asianomaiselle lajille, määrätyn varoajan on oltava vähintään:

7 vuorokautta:	munille,
7 vuorokautta:	maidolle,
28 vuorokautta:	siipikarjan ja nisäkkäiden lihalle, mukaan lukien rasva ja sisäelimet,
500 astevuorokautta:	kalan lihalle.

(¹) Ks. tämän virallisen lehden s. 67.

Toisessa alakohdassa tarkoitettua varoaikaa ei sovelleta sellaisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, joissa vaikuttavien aineiden pitoisuus on yhtä suuri tai alempi kuin yksi miljoonasosa.

11 artikla

Eläinlääkärin on pidettävä kirjaa eläinten tutkimispäivämäärästä, omistajaa koskevista yksityiskohdista, hoidettujen eläinten lukumäärästä, diagnoosista, määrätystä lääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja suositelluista varoajoista soveltaessaan 10 artiklan säännöksiä. Hänen on pidettävä tämä kirjankäyttö toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan. Jäsenvaltiot voivat laajentaa tämän vaatimuksen koskemaan eläimiä, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen.

12 artikla

1. Asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustetun menettelyn soveltamisalaan kuulumattoman eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevaa lupaa varten valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön tulee toimittaa hakemus kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

2. Markkinoille saattamista koskeva lupa voidaan myöntää vain yhteisöön sijoittautuneelle hakijalle.

3. Hakemukseen on liitettävä seuraavat liitteen I mukaisesti laaditut ilmoitukset ja asiakirjat:

- a) hakijan ja tarvittaessa valmistajan tai valmistajien nimi tai toiminimi, kotipaikka ja päätoimipaikka sekä valmistuspaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi (kuvitteellinen nimi, yleinen nimi, yhdessä tavaramerkin tai valmistajan nimen kanssa tai ilman niitä, taikka tieteellinen nimi tai koostumus, yhdessä tavaramerkin tai valmistajan nimen kanssa tai ilman niitä);
- c) eläinlääkkeen sisältämien kaikkien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus, käyttäen tavanomaista terminologiaa, mutta ei empiirisiä kemiallisia kaavoja, ja Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleinen nimi, jos sellainen nimi on olemassa;
- d) kuvaus valmistusmenetelmästä;
- e) terapeuttiset käyttötarkoitukset, vasta-aiheet ja epätoivotut vaikutukset;
- f) annostus eri eläinlajeille, joille eläinlääke on tarkoitettu, sen lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä odotettavissa oleva kesto-aike;
- g) tarvittaessa selvitykset varo- ja turvallisuustoimenpiteistä, jotka ovat tarpeen lääketta varastoitaessa, annettaessa elä-

mille ja siitä syntyvää jätettä hävitettäessä, sekä viittausta kaikkiin mahdollisiin riskeihin, joita lääkkeestä voi aiheutua ympäristölle sekä ihmisten, eläinten tai kasvien terveydelle;

- h) tiedot varoajasta. Hakijan tulee tarvittaessa ehdottaa ja perustella raja-arvotaso niitä jäämiä varten, jotka voidaan hyväksyä elintarvikkeissa ilman että kuluttajalle aiheutuu vaaraa, sekä rutiinianalyysimenetelmät, joita toimivaltaiset viranomaiset voivat käyttää jäämien jäljittämiseen;
 - i) selostus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä (aineiden ja lopputuotteen laatua ja määrää koskeva analyysi, erityiskokeet, kuten steriilisyystutkimukset, kokeet pyrogeenisten aineiden osoittamiseksi ja raskasmetallien osoittamiseksi, säilyvyystutkimukset, biologiset ja toksisuustutkimukset, tutkimukset valmistuksen väliaineista);
 - j) tulokset:
 - fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista kokeista,
 - toksikologisista ja farmakologisista kokeista,
 - kliinisistä kokeista;
 - k) jäljempänä 14 artiklan mukainen yhteenveto valmisteen ominaisuuksista, yksi tai useampi näyte tai vedos eläinlääkkeen myyntipakkauksesta sekä pakkausseloste;
 - l) asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa valmistaa eläinlääkkeitä;
 - m) jäljennös toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saadusta luvasta asianomaisen eläinlääkkeen saattamiseksi markkinoille sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin vaatimusten mukainen lupahakemus on tutkittavana; hakijan 14 artiklan mukaisesti esittämän tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 25 artiklan mukaisesti hyväksymän tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvetön jäljennös sekä esitetyn selosteen jäljennös, yksityiskohdat kaikista luvan hylkäyspäätöksistä sekä yhteisössä että kolmansissa maissa ja näiden päätösten perustelut.
- Nämä tiedot on saatettava ajan tasalle säännöllisesti;
- n) jos kyseessä ovat sellaisia uusia vaikuttavia aineita sisältävät lääkkeet, joita ei ole mainittu asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteessä I, II tai III, jäljennös komissiolle asetuksen liitteen V mukaisesti toimitetuista asiakirjoista.

13 artikla

1. Poiketen siitä, mitä 12 artiklan 3 kohdan j alakohdassa säädetään ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista:

- a) hakijaa ei saa vaatia toimittamaan toksikologisten, farmakologisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa:
- i) eläinlääkkeen olevan olennaisesti samanlainen kuin toinen kyseisessä jäsenvaltiossa luvan saanut lääke ja että alkuperäisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on suostunut alkuperäisen eläinlääkkeen asiakirja-aineistossa esitettyjen toksikologisia, farmakologisia ja/tai kliinisiä seikkoja koskevien julkaisuviitteiden käyttämiseen kyseessä olevan hakemuksen arvioinnissa;
 - ii) viittaamalla yksityiskohtaiseen tieteelliseen julkaisuluetteloon, että eläinlääkkeen sisältämällä aineella tai aineilla on vakiintunut lääkinnällinen käyttö sekä tunnusettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso; taikka
 - iii) että eläinlääke on olennaisesti samanlainen kuin lääke, joka on vähintään kuuden vuoden yhteisön ajana yhteisön voimassa olevien yhteisön säännösten mukaisesti ollut yhteisössä hyväksytty ja jota pidetään kaupan jäsenvaltiossa, jolle asianomainen hakemus on tehty. Tämä jakso pidennetään 10 vuodeksi, kun kyse on neuvoston direktiivin 87/22/ETY⁽¹⁾ 2 artiklan 5 kohdan nojalla hyväksytystä korkean teknologian valmisteesta. Lisäksi jäsenvaltio voi samoin pidentää tämän jakson 10 vuodeksi yhdellä päätöksellä, joka kattaa kaikki sen alueella markkinoille saatetut lääkkeet, jos se toteaa, että tämä on tarpeen kansanterveyden vuoksi. Jäsenvaltioiden ei tarvitse soveltaa kuuden vuoden jaksoa alkuperäistä lääkettä suojaavan patentin raukeamispäivän jälkeen;
- b) jos kyseessä on sellaisia tunnettuja aineita sisältävät uudet lääkkeet, joita tähän asti ei ole käytetty yhdistelmänä terapeuttisessa tarkoituksessa, on edellä tarkoitettua yhdistelmää koskevien toksikologisten, farmakologisten ja kliinisten tutkimusten tulokset toimitettava, mutta jokaista yksittäistä ainetta koskevia asiakirjoja ei ole välttämätöntä toimittaa.

2. Liitettä I sovelletaan vastaavasti tapauksissa, joissa esitetään viittaukset julkaistuihin tietoihin 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan mukaisesti.

14 artikla

Valmisteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon tulee sisältää seuraavat tiedot:

1. eläinlääkkeen nimi:

- 2. niiden vaikuttavien aineiden ja apuaineiden laadullinen ja määrällinen selvitys, joiden tietäminen on olennaista lääkkeen oikean annostelun kannalta; Maailman terveysjärjestön suosittelemia kansainvälisiä yleisnimityksiä on käytävä, jos sellainen nimi on olemassa, tai jos sellaista ei ole, käytetään tavallista yleistä nimeä tai kemiallista nimitystä;
- 3. lääkekuoto;
- 4. farmakologiset ominaisuudet, ja jos nämä ilmoitukset ovat hyödyllisiä terapeuttisessa käytössä, farmakokineettiset erityistiedot;
- 5. kliiniset tiedot:
 - 5.1. mille eläinlajeille lääke on tarkoitettu,
 - 5.2. käyttötarkoitukset kohdelajit eritellen,
 - 5.3. vasta-aiheet,
 - 5.4. epätoivotut vaikutukset (esiintymistiheys ja vakaavuus),
 - 5.5. käyttöön liittyvät erityiset varotoimet,
 - 5.6. käyttö tiineyden ja imetyksen aikana,
 - 5.7. yhteisvaikutukset muun lääkityksen kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,
 - 5.8. annostus ja antotapa,
 - 5.9. yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vasta-aineet) (jos tarpeen),
 - 5.10. erityiset varoitukset kutakin kyseeseen tulevaa eläinlajia varten,
 - 5.11. varoajat,
 - 5.12. erityiset varotoimet, joihin lääkettä eläimille antavan henkilön tulee ryhtyä;
- 6. farmaseuttiset erityistiedot:
 - 6.1. pääasialliset yhteensopimattomuudet,
 - 6.2. kelpoisuus aika, jos tarpeen, lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,
 - 6.3. erityiset säilytystä koskevat varotoimet,
 - 6.4. pakkaustyyppi ja sen koostumus,
 - 6.5. erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden ja tarvittaessa jätteiden hävittämisessä;
- 7. valmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi tai toiminimi ja kotipaikka tai päätoimipaikka.

⁽¹⁾ EYVL L 15, 17.1.1987, s. 38. Direktiivi kumottu direktiivillä 93/41/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 40).

15 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 12 artiklan 3 kohdan h, i ja j alakohdassa sekä 13 artiklan 1 kohdassa luetellut asiakirjat ja ilmoitukset ovat ennen kuin ne toimitetaan toimivaltaisille viranomaisille sellaisten asiantuntijoiden laatimia, joilla on riittävä tekninen ja ammatillinen pätevyys.

Näiden asiakirjojen ja ilmoitusten tulee olla kyseessä olevien asiantuntijoiden allekirjoittamia.

2. Asiantuntijoiden tehtävänä on erityisalansa mukaan:

a) suorittaa tieteenalojensa (analytiikka, farmakologia ja vastaavat kokeelliset tieteet, kliiniset tutkimukset) alaan kuuluvat tehtävät ja esittää saavutetut tulokset objektiivisesti (sekä määrän että laadun osalta);

b) esittää havaintonsa liitteen I mukaisesti sekä antaa lausuntonsa erityisesti:

i) analyysin suorittajien siitä, onko lääke yhdenmukainen ilmoitetun koostumuksen kanssa esittäen samalla perustelut tarkastusmenetelmille, joita valmistajan on määrä käyttää;

ii) farmakologien ja täysin vastaavalla tavalla pätevien henkilöiden kyseessä ollen:

— lääkkeen toksisuudesta ja havaituista farmakologisista ominaisuuksista,

— siitä, onko hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa tavanomaisissa käyttöolosuhteissa tapahtuneen eläinlääkkeen antamisen ja suositellun varoajan noudattamisen jälkeen jäämiä, jotka saattaisivat muodostaa terveydellisen vaaran kuluttajalle;

iii) kliinisten asiantuntijoiden kyseessä ollen siitä, ovatko he todenneet lääkkeen vaikuttavan sillä hoidettuihin eläimiin, joka vastaa valmistajan 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti antamia tietoja, ja siitä, onko lääke hyvin siedetty, mitä annostusta he suosittelevat ja mitkä ovat vasta-aiheet ja mahdolliset epätoivotut vaikutukset;

c) perustella, miksi mahdollisesti viitaten 13 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettuun julkaisuluetteloon.

3. Asiantuntijoiden yksityiskohtaiset kertomukset muodostavat osan asiakirja-aineistosta, joka hakijan on esitettävä toimivaltaisille viranomaisille. Jokaiseen kertomukseen on liitettävä asiantuntijasta lyhyt ansioluettelo.

2 LUKU

Homeopaattisiin eläinlääkkeisiin sovellettavat erityissäännökset

16 artikla

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että yhteisössä valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset eläinlääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa 17 artiklan 1 ja 2 kohdan, 18 artiklan sekä 19 artiklan säännösten mukaisesti. Jokaisen jäsenvaltion on otettava asianmukaisesti huomioon toisen jäsenvaltion aikaisemmat rekisteröinnit ja myönnetty luvat.

2. Jäsenvaltio voi pidättäytyä erityisen, yksinkertaistetun rekisteröintimenettelyn perustamisesta 17 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia eläinlääkkeitä varten. Jäsenvaltion on ilmoitettava tästä komissiolle. Asianomaisen jäsenvaltion on sallittava alueellaan sellaisten homeopaattisten eläinlääkkeiden käyttö, jotka muut jäsenvaltiot ovat rekisteröineet 17 artiklan 1 ja 2 kohdan sekä 18 artiklan mukaisesti.

17 artikla

1. Ainoastaan sellaisille homeopaattisille eläinlääkkeille, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan antaa lupa erityistä, yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä noudattaen

— ne on tarkoitettu annosteltaviksi lemmikkieläimille tai eksoottisille lajeille, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen;

— niiden annostelureitti on kuvattu Euroopan farmakopeassa, tai tuon kuvauksen puuttuessa, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa;

— eläinlääkkeen merkinnöistä tai mistään siihen liitetystä tiedoista ei ilmene erityistä terapeuttista käyttötarkoitusta;

— niissä on riittävä laimennusaste lääkkeen vaarattomuuden takaamiseksi; erityisesti lääke ei saa sisältää joko enempää kuin yhden 10 000 osan kantatinktuurasta tai enempää kuin yhden sadasosan pienimmästä tavanomaisesta lääkehoidossa (allopatia) käytetystä annoksesta, niiden vaikuttavien ainesosien osalta, joiden mukanaolo allopaattisessa lääkkeessä edellyttää eläinlääkärin määräystä.

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä lääkkeen luovutusluokittelu.

2. Lukuun ottamatta 25 artiklaa, 3 luvussa säädettyjä perusteita ja menettelytapasäännöksiä on sovellettava vastaavalla tavoin 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden erityiseen, yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista.

3. Terapeuttisen vaikutuksen osoittamista ei kuitenkaan vaadita tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti rekisteröidylt tai, soveltuviissa tapauksissa, 16 artiklan 2 kohdan mukaisesti sallituilta homeopaattisilta eläinlääkkeiltä.

18 artikla

Erityinen yksinkertaistettu rekisteröintihakemus voi kattaa samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun lääkesarjan. Seuraavien asiakirjojen on oltava hakemuksessa, erityisesti asianomaisten valmisteiden farmaseuttisen laadun ja tuote-erien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi:

- homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimitys tai muu farmakopeassa sille annettu nimitys, sekä ilmoitus eri annostelureiteistä, lääkemuo-doista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitettu rekisteröidä;
- hakemusasiakirjat, jotka kuvaavat kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan ja jotka perustelevat sen/niiden homeopaattisen luonteen riittävän kirjallisuuden pohjalta; biologisia aineita sisältävien homeopaattisten eläinlääkkeiden tapauksessa kuvaus toimenpiteistä, joihin on ryhdytty sen varmistamiseksi, että patogeenisiä aineita ei esiinny;
- valmistus- ja tarkastustiedosto jokaiselle lääkemudolle sekä kuvaus laimennus- ja potensointimenetelmästä;
- valmistuslupa asianomaisille lääkkeille;
- jäljennökset mahdollisista rekisteröinneistä ja luvista, jotka on saatu samoille lääkkeille muissa jäsenvaltioissa;
- yksi tai useampi näyte tai vedos rekisteröitävien lääkkeiden ulommista päällyksistä ja pakkauksista;
- lääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot.

19 artikla

1. Muut kuin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettut homeopaattiset eläinlääkkeet ovat sallittuja 12–15 artiklan ja 3 luvun mukaisesti.

2. Jäsenvaltio voi ottaa käyttöön tai pitää voimassa alueellaan erityisiä, muita kuin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä lemmikkieläimille ja eksoottisille lajeille, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen, tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden farmakologisia, toksikologisia ja kliinisiä testejä varten, siinä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden ja luonteen mukaisesti.

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

20 artikla

Tätä lukua ei sovelleta immunologisiin eläinlääkkeisiin.

Mitä VI ja VII osastossa säädetään, sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

3 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupamenettely

21 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskeva lupa käsitellään 210 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen jättämisestä.

2. Jos jäsenvaltio havaitsee, että esitettyä lupahakemusta tutkitaan jo aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa kyseisen eläinlääkkeen osalta, asianomainen jäsenvaltio voi päättää lykätä hakemuksen yksityiskohtaista tutkimista odottaakseen toisen jäsenvaltion 25 artiklan 4 kohdan mukaisesti laatimaa arviointikertomusta.

Asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava toiselle jäsenvaltiolle ja hakijalle päätöksestään lykätä kyseisen hakemuksen yksityiskohtaista tutkimista. Toisen jäsenvaltion saatua päätökseen hakemuksen tutkimisen ja tehtyä päätöksen, sen on lähetettävä jäljennös arviointikertomuksestaan asianomaiselle jäsenvaltiolle.

22 artikla

Jos jäsenvaltiolle ilmoitetaan 12 artiklan 3 kohdan m alakohdan mukaisesti, että toinen jäsenvaltio on antanut luvan eläinlääkkeelle, josta on jätetty lupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on viipymättä pyydyttävä luvan antanutta jäsenvaltiota lähettämään 25 artiklan 4 kohdassa tarkoitettu arviointikertomus.

Arviointikertomuksen saatuaan asianomaisen jäsenvaltion on 90 päivän kuluessa tunnustettava toisen jäsenvaltion päätös ja tämän hyväksymä tuotteen ominaisuuksia koskeva yhteenvedo, tai jos se katsoo, että on syytä olettaa asianomaisen eläinlääkkeen sallimisen aiheuttavan vaaraa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle, sen on sovellettava 33–38 artiklassa säädettyjä menettelyjä.

23 artikla

Käsitellessään 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettyä hakemusta jäsenvaltion:

1. toimivaltaisen viranomaisen on tarkastettava, täyttääkö hakemuksen tueksi jätetty aineisto 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa säädetty vaatimukset, ja varmistua asiantuntijoiden 15 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti esittämien lausuntojen perusteella siitä, onko markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset täytetty;
2. toimivaltainen viranomainen voi toimittaa eläinlääkkeen, sen lähtöaineet ja tarvittaessa sen välituotteet tai muut ainesosat tutkittavaksi valtion laboratorioon tai tätä varten nimettyyn laboratorioon, varmistuakseen siitä, että valmistajan käyttämät ja hakemusasiakirjoissa 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan mukaisesti esitetyt tarkastusmenetelmät ovat tyydyttävät;
3. toimivaltainen viranomainen voi, jos se pitää sitä tarpeellisenä, vaatia hakijaa täydentämään tietoja 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen seikkojen osalta. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeytyy 21 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen siihen asti, kunnes tarvittavat täydentävät tiedot on toimitettu. Samoin näiden määräaikojen kulumisen keskeytyy tarvittaessa jokaisen sellaisen jakson ajaksi, joka hakijalle on annettu suullisten tai kirjallisten selvitysten antamista varten;
4. toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa toimittamaan aineita sellaisina määrinä, jotka ovat tarpeen hakijan 12 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti esittämän määritysmenetelmän varmentamiseksi, ja sen täytäntöönpanemiseksi osana rutiinitarkastuksia, joiden tarkoituksena on asianomaisen eläinlääkkeen jäämien osoittaminen.

24 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

- a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, kykenevätkö valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat valmistamaan ne 12 artiklan 3 kohdan d alakohdassa tarkoitettulla tavalla esitettyjen ilmoitusten mukaisesti tai suorittamaan tarkastukset 12 artiklan 3 kohdan i alakohdassa mainituissa hakemusasiakirjoissa esitettyjen menetelmien mukaisesti;
- b) toimivaltaiset viranomaiset voivat valtuuttaa valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat, perusteluissa tapauksissa, suorituttamaan valmistuksen tiettyjä vaiheita tai tiettyjä a alakohdassa tarkoitettuja tarkastustutkimuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat nämä laitokset.

25 artikla

1. Kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava luvanhaltijalle hyväksyvänsä tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon.

2. Toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että yhteenvedossa esitetyt tiedot ovat markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen yhteydessä tai myöhemmin hyväksytyjen tietojen mukaisia.

3. Toimivaltaisen viranomaisen on lähetettävä virastolle jäljennös luvasta ja liitettävä siihen tuotteen ominaisuuksia koskeva yhteenvedo.

4. Toimivaltaisen viranomaisen on laadittava arviointikertomus ja havainnot asiakirjoista asianomaista eläinlääkettä koskevien analyttisten, farmakologis-toksikologisten ja kliinisten kokeiden tulosten osalta. Arviointikertomus on saatettava ajan tasalle, kun eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

26 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevassa luvassa voidaan vaatia, että markkinoille saattamisesta vastaava henkilö esittää pakkauksessa tai ulommassa päällyksessä ja pakkausselosteessa, jos sellainen vaaditaan, muita turvallisuuden ja terveyden suojaamisen kannalta olennaisia tietoja, mukaan lukien erityiset käytöön liittyvät varoitukset ja muut varoitukset, jotka johtuvat 12 artiklan 3 kohdan j alakohdassa ja 13 artiklan 1 kohdassa määrätystä kliinisistä ja farmakologisista tutkimuksista tai lääkkeen käytöstä sen jälkeen saaduista kokemuksista, kun eläinlääkettä alettiin pitää kaupan.

2. Lupa voidaan liittää myös velvoite sisällyttää jäljiteaine eläinlääkkeeseen.

3. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, ja kun hakijaa on kuultu, luvan antaminen edellyttää tiettyjä erityisvelvoitteita ja uuden, vuosittaisen tutkimuksen, joihin kuuluu:

- lisätutkimuksien suorittaminen luvan saannin jälkeen;
- ilmoittaminen eläinlääkkeen epätoivotuista vaikutuksista.

Nämä erityispäätökset voidaan tehdä ainoastaan puolueettomista ja todennettavista syistä.

27 artikla

1. Sen jälkeen kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, luvanhaltijan on 12 artiklan 3 kohdan d ja i alakohdassa tarkoitettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tekniikan ja tieteen kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta eläinlääkkeiden valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä arvioitava uudelleen myös 12 artiklan 3 kohdan h alakohdassa tarkoitettujen analyttisten määrittämenetelmät ja esitettävä mahdolliset muutokset, jotka voivat olla tarpeen tieteen ja tekniikan kehityksen ottamiseksi huomioon.

3. Luvanhaltijan on viipymättä ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista uusista tiedoista, jotka saattaisivat tehdä 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ilmoitusten ja asiakirjojen tai valmisteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon muuttamisen välttämättömäksi. Erityisesti hänen on viipymättä ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista sellaisen maan toimivaltaisen viranomaisen, jossa eläinlääke on kaupan, määräämistä kielloista ja rajoituksista sekä asianomaisissa eläimissä tai ihmisissä esiintyneistä vakavista, odottamattomista vaikutuksista.

4. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on edellytettävä pitävän kirjaa kaikista epätoivotuista vaikutuksista, jotka havaitaan eläimissä tai ihmisissä. Näin laadittu kirjanpito tulee säilyttää vähintään viisi vuotta ja se tulee pyynnöstä antaa toimivaltaisten viranomaisten käyttöön.

5. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan tulee heti ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille luvan saamiseksi kaikista muutoksista, joita hän aikoo tehdä 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin ilmoituksiin ja asiakirjoihin.

28 artikla

Lupa on voimassa viisi vuotta ja se on uudistettavissa viideksi vuodeksi kerrallaan luvan haltijan, viimeistään kolme kuukautta ennen luvan päättymistä tekemästä hakemuksesta, sen jälkeen kun aiemmin toimitettujen tietojen ajan tasalle saattavat asiakirjat on tutkittu.

29 artikla

Markkinoille saattamista koskevan luvan myöntäminen ei vaikuta valmistajan ja tarvittaessa luvanhaltijan yleiseen oikeudelliseen vastuuseen.

30 artikla

Markkinoille saattamista koskeva lupa on evättävä, jos 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa lueteltujen asiakirjojen ja ilmoitusten arvioinnissa ilmenee, että:

- eläinlääke on haitallinen markkinoille saattamista koskevan luvan hakemishetkellä ilmoitetuissa käyttöolosuhteissa;
- sillä ei ole terapeutista vaikutusta tai hakija ei ole riittävällä tavalla osoittanut tällaista vaikutusta niiden eläinlajien osalta, joita on tarkoitus hoitaa;
- sillä ei ole ilmoitettua koostumusta laadun tai määrän osalta;

- hakijan esittämä varoaika ei ole riittävän pitkä sen varmistamiseksi, ettei käsitellyistä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka saattaisivat olla kuluttajan terveydelle vaaraksi, tai se on riittämättömästi perusteltu;
- eläinlääkettä tarjotaan käytettäväksi sellaiseen tarkoitukseen, joka kielletään yhteisön säännöksissä.

Toimivaltaiset viranomaiset voivat kuitenkin, kunnes yhteisön säännökset asiassa annetaan, olla myöntämättä markkinoille saattamista koskevaa lupaa eläinlääkkeelle, jos tällainen toimenpide on välttämätön kansanterveyden, kuluttajan tai eläinten terveyden turvaamiseksi.

Markkinoille saattamista koskeva lupa on myös evättävä, jos toimivaltaisille viranomaisille jätetyt hakemusasiakirjat eivät täytä 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 ja 15 kohdassa säädettyjä vaatimuksia.

4 LUKU

Lupien molemminpuolinen tunnustaminen

31 artikla

1. Eläinlääkkeiden sallimista tieteellisin laadun, turvallisuuden ja tehokkuuden perusteiden koskevan jäsenvaltioiden yhteisen kannan omaksumisen helpottamiseksi ja siten eläinlääkkeiden vapaan liikkuvuuden mahdollistamiseksi yhteisössä perustetaan eläinlääkekomitea, jäljempänä 'komitea'. Komitea toimii viraston alaisuudessa.

2. Muiden yhteisön oikeuden nojalla komitealle kuuluvien velvollisuuksien lisäksi sen tehtävänä on tutkia kaikki markkinoille saattamista koskevien lupien antamiseen, muuttamiseen, tilapäiseen peruuttamiseen tai peruuttamiseen kokonaan liittyvät kysymykset, jotka tulevat sen käsiteltäväksi tämän direktiivin mukaisesti. Se voi myös tutkia kaikki eläinlääkekokeisiin liittyvät kysymykset.

3. Komitea vahvistaa työjärjestyksensä.

32 artikla

1. Ennen markkinoille saattamista koskevan luvan tunnustamista koskevan hakemuksen esittämistä, luvan haltijan on ilmoitettava hakemuksen perusteena olevan luvan antaneelle jäsenvaltiolle (jäljempänä 'vertailujäsenvaltio'), että hakemus jätetään tämän direktiivin mukaisesti, ja ilmoitettava sille kaikki alkuperäisiin asiakirjoihin tehdyt lisäykset; tämä jäsenvaltio voi vaatia hakijalta kaikki tarvittavat asiakirjat ja tiedot voidakseen tarkastaa toimitettujen asiakirjojen yhtäpitävyyden.

Lisäksi luvan haltija pyytää vertailujäsenvaltiota laatimaan arviointikertomuksen asianomaisesta eläinlääkkeestä tai tarvitta-

essa saattamaan arviointikertomuksen, jos sellainen on olemassa, ajan tasalle. Tämän jäsenvaltion on laadittava arviointikertomus tai saatettava se ajan tasalle 90 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta.

Kun pyyntö esitetään 2 kohdan mukaisesti, vertailujäsenvaltion on toimitettava arviointikertomus asianomaiselle (asianomaisille) jäsenvaltio(i)lle.

2. Jotta yksi tai useampi jäsenvaltio tässä luvussa säädettyjä menettelyjä noudattaen tunnustaisi jäsenvaltion myöntämän markkinoille saattamista koskevan luvan, luvan haltijan on esitettävä hakemus asianomais(t)en jäsenvaltion (jäsenvaltioiden) toimivaltaiselle viranomaiselle yhdessä 12 artiklassa, 13 artiklan 1 kohdassa, 14 ja 25 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen kanssa. Luvan haltijan on todistettava näiden asiakirjojen yhtäpitävyys vertailujäsenvaltion hyväksymien asiakirjojen kanssa tai yksilöitävä sen sisältämät lisäykset ja muutokset. Jälkimmäisessä tapauksessa luvan haltija todentaa, että 14 artiklan mukaisesti esitetty tuotteen ominaisuuksia koskeva yhteenvedo on yhdenmukainen vertailujäsenvaltion 25 artiklan mukaisesti hyväksymän yhteenvedon kanssa. Lisäksi luvan haltija todentaa, että kaikki osana tätä menettelyä esitetyt asiakirjat ovat yhtäpitäviä.

3. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ilmoittaa virastolle hakemuksesta, asianomaisista jäsenvaltioista ja hakemispäivistä ja lähettää sille jäljennöksen vertailujäsenvaltion antamasta luvasta. Luvan haltija lähettää virastolle myös jäljennökset kaikista muiden jäsenvaltioiden kyseiselle eläinlääkkeelle antamista markkinoille saattamista koskevista luvista ja ilmoittaa, tutkitaanko lupahakemusta jo jossain jäsenvaltiossa.

4. Lukuun ottamatta 33 artiklan 1 kohdassa esitettyä poikkeustapausta, kunkin jäsenvaltion on tunnustettava vertailujäsenvaltion antama markkinoille saattamista koskeva lupa 90 päivän kuluessa hakemuksen ja arviointikertomuksen vastaanottamisesta. Niiden on ilmoitettava siitä vertailujäsenvaltiolle, muille jäsenvaltioille, joita hakemus koskee, virastolle ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

33 artikla

1. Jos jäsenvaltio katsoo olevan syytä olettaa, että lupa saattaa markkinoille kyseinen lääke aiheuttaa vaaran ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle, sen on ilmoitettava tästä viipymättä hakijalle, vertailujäsenvaltiolle, jäsenvaltioille, joita hakemus koskee ja virastolle. Jäsenvaltion on perusteltava kantansa yksityiskohtaisesti ja ilmoitettava, millä toimenpiteillä hakemuksen puutteet voitaisiin korjata.

2. Kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden on ponnistettava päästäkseen sopimukseen hakemusta koskevista toimenpiteistä. Niiden on tarjottava hakijalle mahdollisuus tuoda julki mielipi-

teensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot eivät kuitenkaan pääse sopimukseen 32 artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa määräajassa, niiden on ilmoitettava siitä viipymättä virastolle komitean perustamiseksi 36 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

3. Asianomaisten jäsenvaltioiden on 32 artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa määräajassa toimitettava komitealle yksityiskohtainen kuvaus kysymyksistä, joiden osalta ei päästy sopimukseen ja erimielisyyden syyt. Jäljennös tästä asiakirjasta on toimitettava hakijalle.

4. Kun hakija on saanut ilmoituksen siitä, että kysymys on pantu komiteassa vireille, tämän on toimitettava komitealle viipymättä jäljennös 32 artiklan 2 kohdassa tarkoitetuista tiedoista ja asiakirjoista.

34 artikla

Jos samasta eläinlääkkeestä on 12 artiklan, 13 artiklan 1 kohdan ja 14 artiklan mukaisesti jätetty useita markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia ja jos jäsenvaltiot ovat hyväksyneet luvan antamista, sen tilapäistä peruuttamista tai peruuttamista kokonaan koskevia eriyviä päätöksiä, jäsenvaltio tai komissio tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi siirtää asian komitealle 36 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

Asianomaisen jäsenvaltion tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan tai komission on selvästi yksilöitävä komiteassa lausuntoa varten vireille pantava kysymys ja tarvittaessa ilmoitettava siitä luvanhaltijalle.

Jäsenvaltioiden ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on toimitettava komitealle kaikki esille otettua kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

35 artikla

Yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio tai markkinoille saattamista koskevan luvan hakija tai haltija voivat panna asian vireille komiteassa 36 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi ennen kuin hakemusta, markkinoille saattamista koskevan luvan tilapäistä peruuttamista tai peruuttamista kokonaan tai tarpeelliseksi katsottavia muita markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoksia koskeva päätös tehdään, erityisesti VII osaston mukaisesti kerättyjen tietojen ottamiseksi huomioon.

Asianomainen jäsenvaltio tai komissio yksilöivät selvästi komiteassa lausuntoa varten vireille pantavan kysymyksen ja ilmoittavat siitä markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

Jäsenvaltioiden ja luvanhaltijan on toimitettava komitealle kaikki esille otettua kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

36 artikla

1. Sovelletaessa tässä artiklassa kuvailtua menettelyä komitea tekee päätöksen ja antaa perustellun lausunnon esille otetusta kysymyksestä 90 päivän kuluessa kysymyksen saattamisesta sen käsiteltäväksi.

Kuitenkin 34 ja 35 artiklan mukaisesti käsiteltäväksi saatetuissa tapauksissa tätä määräaikaa voidaan pidentää 90 päivällä.

Kiireellisessä tapauksessa komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

2. Kysymyksen tutkimiseksi komitea voi nimetä yhden jäsenistään esittelijäksi. Komitea voi myös nimetä riippumattomia asiantuntijoita neuvomaan erityisasioissa. Nimetessään näitä asiantuntijoita komitea määrittelee heidän tehtävänsä ja vahvistaa määräpäivän tehtävien suorittamiselle.

3. Edellä 33 ja 34 artiklassa tarkoitetuissa tapauksissa, ennen lausunnon antamista, komitea tarjoaa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle mahdollisuuden antaa selvitys kirjallisesti tai suullisesti.

Edellä 35 artiklassa tarkoitettussa tapauksessa markkinoille saattamista koskevan luvan haltija itse voidaan kutsua antamaan selvitys suullisesti tai kirjallisesti.

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja asiasta.

Komitea voi lykätä 1 kohdassa tarkoitettua määräaikaa, jotta markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi valmistella selvitystään.

4. Viraston on ilmoitettava viipymättä eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle, jos komitean mielestä:

- hakemus ei täytä luvanantoperusteita, tai
- hakijan direktiivin 14 artiklan mukaisesti esittämää tuotteen ominaisuuksia koskevaa yhteenvetoa on muutettava, tai
- luvan antaminen edellyttää tiettyjen edellytysten täyttämistä, ottaen huomioon eläinlääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön osalta olennaisina pidetyt edellytykset, mukaan lukien lääkevalvonta, taikka
- markkinoille saattamista koskevaa lupa on peruutettava tilapäisesti, sitä on muutettava tai se on peruutettava kokonaan.

Viidentoista päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta luvanhaltijan on ilmoitettava kirjallisesti virastolle aikomuksestaan laatia valitus. Tällöin sen on toimitettava valitusta koskevat yksityiskohtaiset perustelut virastolle 60 päivän kuluessa

lausunnon vastaanottamisesta. Vastaanotettuaan valitusta koskevat perustelut komitean on 60 päivän kuluessa tutkittava, onko sen muutettava lausuntoaan, ja valituksesta tehdyt päätelmät on liitettävä 5 kohdassa tarkoitettuun arviointikertomukseen.

5. Komitean annettua lopullisen lausuntonsa viraston on toimitettava se 30 päivän kuluessa jäsenvaltioille, komissiolle ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle samanaikaisesti eläinlääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan kertomuksen kanssa.

Jos asianomaisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevaa lupaa tai luvan voimassa pysymistä koskeva lausunto on myönteinen, lausuntoon on liitettävä seuraavat asiakirjat:

- a) luonnos tuotteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta, sellaisena kuin 14 artiklassa tarkoitetaan: tarvittaessa, tässä luonnoksessa selvitetään eroavuuksia jäsenvaltioiden eläinlääkinnällisissä olosuhteissa;
- b) tarvittaessa edellytykset, jotka luvan antamiseksi on täytettävä 4 kohdan mukaisesti.

37 artikla

Komissio valmistelee hakemusta koskevan päätösluonnoksen lausunnon vastaanottamista seuraavien 30 päivän aikana, ottaen huomioon yhteisön oikeuden säännökset.

Jos päätösluonnoksessa ennakoitaan markkinoille saattamista koskevan luvan antamista, siihen on liitettävä 36 artiklan 5 kohdan toisen alakohdan a ja b alakohdassa mainitut asiakirjat.

Poikkeustapauksessa, jolloin päätösluonnos ei ole viraston lausunnon mukainen, komissio liittää mukaan yksityiskohtaisen selvityksen eroavuuksien syistä.

Päätösluonnos toimitetaan jäsenvaltioille ja hakijalle.

38 artikla

1. Lopullinen päätös hakemuksesta tehdään 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

2. Jäljempänä 89 artiklan 1 kohdassa mukaisesti perustetun pysyvän komitean työjärjestystä mukautetaan tässä luvussa komitealle annettujen tehtävien huomioon ottamiseksi.

Näillä mukautuksilla säädetään, että:

- pysyvä komitea antaa lausuntonsa kirjallisena lukuun ottamatta 37 artiklan kolmannessa alakohdassa tarkoitettuja tapauksia;

— jäsenvaltioilla on vähintään 28 päivän määräaika ilmoittaa komissiolle päätösluonnosta koskevat kirjalliset huomionsa;

— jäsenvaltioilla on mahdollisuus pyytää kirjallisesti, että pysyvä komitea tutkii päätösluonnoksen, pyynnön on oltava perusteltu.

Jos komissio arvioi, että jäsenvaltion esittämät kirjalliset huomiot tuovat esiin tiedettä ja tekniikkaa koskevia uusia, tärkeitä kysymyksiä, joita ei ole käsitelty viraston antamassa lausunnossa, puheenjohtaja lykkää menettelyä ja lähettää hakemuksen uudelleen virastolle lisätutkimuksia varten.

Komissio antaa tämän kohdan täytäntöön panemiseksi tarvittavat säännökset 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu päätös osoitetaan asianomaisille jäsenvaltioille ja ilmoitetaan markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle. Jäsenvaltiot antavat tai peruuttavat markkinoille saattamista koskevan luvan tai tekevät lupaa koskevat tarvittavat ehtojen muutokset sen saattamiseksi päätöksen mukaisesti 30 päivän kuluessa vastaanotetusta ilmoituksesta. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava siitä komissiolle ja virastolle.

39 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan hakemus tämän luvun säännösten mukaisesti annetun markkinoille saattamista koskevan luvan muuttamiseksi on saatettava kaikkien niiden jäsenvaltioiden käsiteltäväksi, jotka ovat jo antaneet luvan asianomaiselle eläinlääkkeelle.

Kuultuaan virastoa komissio toteuttaa aiheelliset järjestelyt markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin tehtävien muutosten tutkimiseksi.

Näihin järjestelyihin kuuluu ilmoitusjärjestelmä tai pieniä muutoksia koskevat hallinnolliset menettelyt ja niissä määritellään tarkasti käsite ”pieni muutos”.

Komissio antaa järjestelyt täytäntöönpanoasetuksella 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen tuotteiden osalta 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan soveltuvin osin markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtyihin muutoksiin.

40 artikla

1. Kun jäsenvaltio arvioi, että markkinoille saattamista koskevan, tämän luvun säännösten mukaan annetun luvan ehtoihin tehtävä muutos tai luvan tilapäinen peruuttaminen tai peruuttaminen kokonaan on tarpeen ihmisten tai eläimien ter-

veyden tai ympäristön suojelemiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle viipymättä 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi.

2. Poikkeustapauksissa, jos kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä ihmisten tai eläimien terveyden tai ympäristön suojelemiseksi ja kunnes lopullinen päätös on tehty, jäsenvaltio voi lykätä asianomaisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista ja käyttöä alueellaan, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 35 artiklan soveltamista. Sen on ilmoitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille viipymättä, viimeistään seuraavana työpäivänä, tällaisen toimenpiteen perusteet.

41 artikla

Mitä 39 ja 40 a artiklassa säädetään, sovelletaan soveltuvin osin niihin eläinlääkkeisiin, jotka jäsenvaltiot ovat sallineet ennen 1 päivää tammikuuta 1995 direktiivin 87/22/ETY 4 artiklan mukaisesti annetun komitean lausunnon johdosta.

42 artikla

1. Virasto julkaisee vuosittain tässä luvussa säädettyjen menettelyjen soveltamista koskevan kertomuksen ja toimittaa sen tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

2. Ennen 1 päivää tammikuuta 2001 komissio julkaisee tässä luvussa säädettyjen menettelyjen soveltamista koskevan yksityiskohtaisen kertomuksen ja ehdottaa tarvittavia muutoksia näiden menettelyjen parantamiseksi.

Neuvosto ratkaisee asian, perustamissopimuksessa määrättyjen edellytysten mukaisesti, komission ehdotuksesta vuoden kuluessa sen tiedoksi saamisesta.

43 artikla

Mitä 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 ja 38 artiklassa säädetään, ei sovelleta 19 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

IV OSASTO

VALMISTUS JA TUONTI

44 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden valmistus niiden alueella on luvanvaraista toimintaa. Tällainen valmistuslupa tulee samalla tavoin vaatia vientiin tarkoitetuilta eläinlääkkeiltä.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydelliseen että osittaiseen valmistustoimintaan, ja osiinjakamisen, pakkaamisen ja merkitsemisen eri toimiin.

Tällaista lupaa ei kuitenkaan vaadita valmistukseen, osiinjakamiseen taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamiseen, jos nämä toimet suorittaa ainoastaan vähittäistoimitusta varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lain mukaan oikeus tällaisten toimien suorittamiseen.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan myös kolmansista maista jäsenvaltioon tapahtuvaa tuontia varten; tätä osastoa ja 83 artiklaa sovelletaan tällaiseen tuontiin samalla tavoin kuin valmistukseen.

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että kolmannesta maasta niiden alueelle tuotuja ja toiseen jäsenvaltioon tarkoitettuja eläinlääkkeitä seuraa jäljennös 1 kohdassa tarkoitettusta luvasta.

45 artikla

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

- a) hänen on yksilöitävä ne eläinlääkkeet ja lääke muodot, joita on tarkoitus valmistaa tai maahantuoda, sekä paikka, jossa niitä aiotaan valmistaa ja/tai tarkastaa;
- b) hänellä tulee olla käytettävissään valmistusta ja edellä mainittua tuontia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja tarkastusmahdollisuudet, jotka ovat asianomaisen jäsenvaltion 24 artiklan 1 kohdan mukaisesti säätämien vaatimusten mukaisia sekä valmistuksen ja tarkastuksen että valmisteiden varastoinnin osalta;
- c) hänellä tulee olla käytettävissään vähintään yksi 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö.

Hakijan tulee hakemuksessaan esittää tiedot, joilla osoitetaan edellä mainittuja vaatimuksia noudatettavan.

46 artikla

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saavat myöntää valmistusluvan vasta, kun viranomaisen edustajan suorittamalla tutkimuksella on varmistuttu 45 artiklan mukaisesti esitettyjen ilmoitusten paikkansapitävyydestä.

2. Sen varmistamiseksi, että 45 artiklassa tarkoitettuja vaatimuksia noudatetaan, voidaan lupaan liittää vaatimuksia tiettyjen velvoitteiden suorittamisesta, joko luvan myöntämisen yhteydessä tai myöhempänä ajankohtana.

3. Lupa koskee ainoastaan hakemuksessa eriteltyjä toimitiloja sekä samassa hakemuksessa eriteltyjä eläinlääkkeitä ja lääkemuotoja.

47 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että menettelyyn valmistusluvan myöntä-

miseksi tarvittava aika on enintään 90 päivää siitä päivästä, jona toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut hakemuksen.

48 artikla

Jos valmistusluvan haltija esittää jonkin 45 artiklan ensimmäisen kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettua seikan muuttamista, tämän pyynnön käsittelyä varten tarvittava aika saa olla enintään 30 päivää. Erityisestä syystä tämä määräaika voidaan pidentää 90 päiväksi.

49 artikla

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa täydentämään sekä 45 artiklan mukaisesti toimitettuja ilmoituksia että 52 artiklassa tarkoitettua pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä koskevia tietoja; jos asianomainen toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeytyy 47 ja 48 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

50 artikla

Valmistusluvan haltija on velvollinen ainakin:

- a) pitämään henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltiossa lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;
- b) toimittamaan markkinoille saattamista koskevan luvan saaneita eläinlääkkeitä ainoastaan asianomaisten jäsenvaltioiden lainsäädännön mukaisesti;
- c) ilmoittamaan etukäteen toimivaltaisille viranomaisille kaikista mihin tahansa 45 artiklan mukaisesti esittämäänsä ilmoitukseen aikomistaan muutoksista; toimivaltaiselle viranomaiselle tulee kaikissa tapauksessa ilmoittaa viipymättä, jos 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamatta;
- d) sallimaan asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen edustajien pääsyn tiloihinsa milloin tahansa;
- e) luomaan mahdollisuudet 52 artiklassa tarkoitettujen kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tehtävien suorittamiselle, erityisesti antamalla hänen käyttöönsä kaikki tarpeelliset välineet;
- f) noudattaa lääkkeiden hyviä tuotantotapoja koskevia periaatteita ja suuntaviivoja, joista säädetään yhteisön oikeudessa;
- g) pitää yksityiskohtaista luetteloa kaikista toimittamistaan eläinlääkkeistä, näytteet mukaan lukien, kohdemaiden lainsäädännön mukaisesti. Ainakin seuraavat tiedot tulee tallentaa jokaisesta suorituksesta, suoritettiinpa se maksua vastaan tai maksutta:

— päivämäärä,

— eläinlääkkeen nimi,

- toimitettu määrä,
- vastaanottajan nimi ja osoite,
- eränumero.

Tämä luettelo tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten ainakin kolmen vuoden ajan.

51 artikla

Edellä 50 artiklan f kohdassa tarkoitettujen eläinlääkkeiden hyviä valmistustapoja koskevat periaatteet ja suuntaviivat annetaan direktiivin muodossa 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

Komissio julkaisee yksityiskohtaiset suuntaviivat ja tarvittaessa muuttaa niitä tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

52 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi 53 artiklassa säädettyjen edellytysten mukaiset pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, joka on vastuussa erityisesti 55 artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2. Jos luvan haltija henkilökohtaisesti täyttää 53 artiklassa säädetty edellytykset, hän voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitettun vastuun.

53 artikla

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää ainakin 2 ja 3 säädetty vaatimukset.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettiset ja käytännön opinnot käsittävän yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta jossakin seuraavista tieteen aloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelman jälkeen on vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisöpalvelua suorittavassa apteekissa, täydennettynä yliopistotasoisella kuulustelulla.

Jos jäsenvaltiossa on yhtäaikaan kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoiseksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustettun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään tutkintotodistukseen, todistukseen tai muuhun muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen ajallista kestoa koskevat edellytykset, jos asian-

omainen valtio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

Opetusohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

- kokeellinen fysiikka,
- yleinen ja epäorgaaninen kemia,
- orgaaninen kemia,
- analyttinen kemia,
- farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,
- yleinen ja sovellettu biokemia (lääketieteellinen),
- fysiologia,
- mikrobiologia,
- farmakologia,
- farmasian teknologia,
- toksikologia,
- farmakognosia (oppi eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevien luonnonaineiden vaikuttavien aineosien koostumuksesta ja vaikutuksista).

Opintojen näissä aineissa tulisi olla siten tasapainotettuja, että asianomaisella on niiden perusteella mahdollisuudet suorittaa 55 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

Jos tietyt ensimmäisessä alakohdassa mainitut tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat eivät täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistua siitä, että asianomainen hankkii todisteet riittävistä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa eläinlääkkeiden valmistamista ja tarkastusta varten.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdestä tai useammasta valmistusluvan saaneesta yrityksestä vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja eläinlääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

Käytännöllisen kokemuksen kesto voi olla vuotta lyhyempi, jos yliopistollinen opinto-ohjelma kestää vähintään viisi vuotta ja puolitoista vuotta lyhyempi, jos opetusohjelma kestää vähintään kuusi vuotta.

54 artikla

1. Henkilö, joka direktiivin 81/851/ETY voimaantulon ajankohtana hoitaa siellä 52 artiklassa tarkoitettun henkilön tehtä-

viä, mutta ei täytä 53 artiklassa säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista kyseisessä valtiossa.

2. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodolta kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta — tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta — tieteenalalla, joka tekee hänet kelpoiseksi hoitamaan 52 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan, jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 9 päivää lokakuuta 1981, pitää päteväenä suorittamaan 52 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuossa valtiossa edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä, jolla on valmistuslupa, vähintään kahden vuoden ajan ennen 9 päivää lokakuuta 1991 tuotannon valvontaa tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointia, ja lääkevalmisteiden laadun varmistamiseksi välttämätöntä testausta ja tarkastamista välittömästi 52 artiklassa tarkoitetun henkilön alaisuudessa.

Jos asianomainen on hankkinut 1 alakohdassa tarkoitetun käytännön kokemuksen ennen 9 päivää lokakuuta 1971, häneltä vaaditaan yksi vuosi lisää ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen edellytysten mukaista käytännön kokemusta välittömästi ennen kuin hän aloittaa tällaisten tehtävien hoitamisen.

55 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on, tämän kuitenkaan rajoittamatta hänen ja valmistuslupan haltijan suhdetta, 56 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan:

- a) että asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettujen eläinlääkkeiden kyseessä olleen jokainen eläinlääke-erä on valmistettu ja tarkastettu tuossa jäsenvaltiossa voimassa olevaa lainsäädäntöä noudattaen ja markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisesti;
- b) että kolmansista maista tulevien eläinlääkkeiden kyseessä olleen jokainen tuotantoerä on maahantuovassa jäsenmaassa läpikäynyt täydellisen laatua koskevan analyysin, ainakin kaikkia vaikuttavia aineita koskevan määrällisen analyysin sekä kaikki muut kokeet ja tarkastukset, jotka ovat välttämättömiä eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisen laadun varmistamiseksi.

Eläinlääke-eriä, jotka on jäsenvaltiossa näin tarkastettu, ei tarvitse edellä esitetyllä tavalla tarkastaa, jos ne saatetaan markkinoille toisessa jäsenvaltiossa siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat tarkastuskertomukset.

2. Jos kyse on kolmannelta maasta tuodusta eläinlääkkeestä ja jos yhteisön ja viejamaan välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan eläinlääkkeen valmistajan soveltavan vähintään yhteisön sääntöjä vastaavia hyvän valmistustavan

sääntöjä ja jos 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetty tarkastukset on suoritettu viejamaassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa tarkastusvelvollisuudesta.

3. Kaikissa tapauksissa ja etenkin jos eläinlääkkeet toimitetaan myyntiin, täytyy pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön antaa luettelossa tai vastaavassa tähän tarkoitukseen tarkoitettussa asiakirjassa todistus siitä, että jokainen tuotantoerä täyttää tämän artiklan säännökset; mainittu luettelo tai vastaava asiakirja on jatkuvasti pidettävä ajan tasalla suoritettujen toimien osalta ja sen täytyy olla toimivaltaisen viranomaisen edustajien saatavilla asianomaisen jäsenvaltion säädöksissä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

56 artikla

Jäsenvaltioiden on varmistettava asianmukaisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi, että 52 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön velvollisuuksia noudatetaan.

Jäsenvaltiot voivat keskeyttää tilapäisesti tällaisen henkilön toiminnan, jos häntä vastaan on aloitettu hallinnollinen tai kurinpidollinen menettely velvollisuuksien täyttämättä jättämisestä.

57 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

V OSASTO

MERKITSEMINEN JA PAKKAUSSELOSTE

58 artikla

1. Seuraavien tietojen, joiden tulee olla yhdenmukaisia 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitettujen ilmoitusten ja asiakirjojen kanssa sekä toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiä, tulee olla helposti luettavin kirjaimin merkittynä lääkkeen pakkaukseen ja ulompaan päällykseen:

- a) eläinlääkkeen nimi, joka voi olla kuvitteellinen nimi taikka yleisnimi yhdessä tavaramerkin tai valmistajan nimen kanssa, taikka tieteellinen nimi tai koostumus yhdessä tavaramerkin tai valmistajan nimen kanssa tai ilman niitä.

Jos ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävän lääkkeen erityisnimi on kuvitteellinen nimi, tämän nimen lisäksi on helposti luettavin kirjainmerkein ilmaistava Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi, jos sellainen on, tai jos sellaista ei ole, tavanomainen yleisnimi;

- b) selitys vaikuttavien aineiden laadusta ja määrästä annosyksikköä kohden taikka antomuodosta riippuen tiettyä tilavuutta tai painoa kohden, käyttäen Maailman terveysjärjestön suosittelemia kansainvälisiä yleisnimiä, jos sellaisia on, tai jos sellaisia nimiä ei ole, tavanomaisia yleisnimiä;
- c) valmistajan eränumero;
- d) markkinoille saattamista koskevan luvan numero;
- e) markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan ja tarvittaessa valmistajan nimi tai toiminimi sekä kotipaikka tai päätoimipaikka;
- f) eläinlajit, joille eläinlääke on tarkoitettu; annostelumenetelmä ja -reitti;
- g) merkintä varoajasta, siinäkin tapauksessa, ettei sitä olisi, elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville eläimille annettavien eläinlääkkeiden ollessa kyseessä;
- h) viimeinen käyttöpäivämäärä selvästi;
- i) erityiset varastointia koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on;
- j) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömistä lääkkeistä tai niistä peräisin olevista jätteistä huolehtimista varten;
- k) edellä 26 artiklan 1 kohdan mukaisesti ilmoitettavaksi edellytetyt tiedot, jos sellaisia on;
- l) maininta "Vain eläinten hoitoon".

2. Lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköiden määränä on esitettävä vain ulommassa päällyksessä.

3. Liitteessä I olevan 1 osan A jakson määräyksiä, siltä osin kuin ne koskevat eläinlääkkeiden laadullista ja määrällistä koostumusta vaikuttavien aineiden osalta, sovelletaan 1 kohdan b alakohdassa edellytettyihin tietoihin.

4. Edellä 1 kohdan f-l alakohdassa mainittujen tietojen on käytävä ilmi ulommassa päällyksestä ja pakkauksesta sen maan kielillä, jossa ne saatetaan markkinoille.

59 artikla

1. Ampullien osalta 58 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot on esitettävä ulommassa päällyksessä. Pakkausten päällä ovat vain seuraavat tiedot välttämättömiä:

- eläinlääkkeen nimi,
- vaikuttavien aineiden määrät,
- antoreitti,

- valmistuksen eränumero,
- viimeinen käyttöpäivämäärä,
- maininta "Vain eläinten hoitoon".

2. Muiden pienten kerta-annospakkausten kuin ampullien, joissa 1 kohdassa tarkoitettujen erityistietojen antaminen on mahdotonta, 58 artiklan 1, 2 ja 3 kohdan vaatimuksia sovelletaan vain ulompaan päällykseen.

3. Edellä 1 kohdan kolmannessa ja kuudennessa luetelmakohdassa mainittujen tietojen on käytävä ilmi ulommasta päällyksestä ja pakkauksesta sen maan kielillä, jossa ne saatetaan markkinoille.

60 artikla

Jos valmisteessa ei ole ulompaa päällystä, on kaikki tiedot, jotka siitä 58 ja 59 artiklan mukaan tulisi olla, esitettävä pakkauksen päällä.

61 artikla

1. Pakkausselosteen sisällyttäminen eläinlääkkeen pakkaukseen on pakollista, jollei kaikkia tämän artiklan mukaisesti vaadittuja tietoja voida ilmaista itse pakkauksessa tai ulommassa päällyksessä. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että pakkausseloste liittyy ainoastaan siihen valmisteeseen, jonka pakkaukseen se on sisällytetty. Selosteen on oltava sen jäsenvaltion virallisilla kielillä, jossa lääke saatetaan markkinoille.

2. Pakkausselosteessa on oltava ainakin seuraavat tiedot, joiden tulee olla yhdenmukaisia 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitettujen ilmoitusten ja asiakirjojen kanssa sekä toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiä:

- a) markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan ja tarvittaessa valmistajan nimi tai toiminimi sekä kotipaikka tai päätoimipaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi ja sen vaikuttavat aineet laadultaan ja määrältään ilmoitettuna.

Maailman terveysjärjestön suosittelemia yleisnimiä tulee käyttää aina kun sellainen on olemassa;

- c) terapeuttiset käyttötarkoitukset;
- d) käytön vasta-aiheet ja epätoivotut vaikutukset, jos nämä tiedot ovat tarpeellisia eläinlääkkeen käytölle;

- e) eläinlajit, joille eläinlääke on tarkoitettu, annostus jokaiselle lajille, annostelumenetelmä ja -reitti ja ohjeet oikeasta annostelusta, jos tarpeen;
- f) merkintä varoajasta, siinäkin tapauksessa, ettei sitä olisi, elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville eläimille annettavien eläinlääkkeiden ollessa kyseessä;
- g) erityiset varastointia koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on;
- h) 26 artiklan 1 kohdan mukaisesti ilmoitettaviksi edellytetyt tiedot, jos sellaisia on;
- i) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömistä lääkkeistä tai niistä peräisin olevista jätteistä huolehtimista varten.

3. Edellä 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen on käytävä ilmi sen maan kielillä, jossa valmiste saatetaan markkinoille. Muut tiedot tulee erottaa selvästi näistä tiedoista.

62 artikla

Milloin tämän osaston säännöksiä ei ole noudatettu tai asianomaiselle annettu virallinen huomautus on jäänyt tehottomaksi, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat peruuttaa tilapäisesti markkinoille saattamista koskevan luvan tai peruuttaa sen kokonaan.

63 artikla

Tämän osaston säännöksillä ei vaikuteta jäsenvaltioiden säännöksiin, jotka koskevat jakelua yleisölle, eläinlääkäreiden käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden hintojen merkintää ja teollisia oikeuksia.

64 artikla

1. Homeopaattiset eläinlääkkeet on varustettava tämän oston mukaisesti selkein ja helposti luettavin merkinnöin, joissa on maininta "eläimille tarkoitettu homeopaattinen lääke", ja niiden on oltava tunnistettavissa tästä merkinnästä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 2 kohdan soveltamista.

2. Selkeästi mainittujen sanojen "homeopaattinen eläinlääke ilman hyväksytyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia" lisäksi 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden merkinnöissä ja soveltuviissa tapauksissa pakkausselosteessa on oltava seuraavat ja ainoastaan seuraavat tiedot:

- kannan tai kantojen tieteellinen nimitys, jota seuraa laimennusaste, 1 artiklan 8 alakohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen,
- markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,
- annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,

- viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),
- lääkemuoto,
- myyntipakkauksen sisältö,
- erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,
- kohdelajit,
- erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,
- valmistajan eränumero,
- rekisteröintinumero.

VI OSASTO

ELÄINLÄÄKKEIDEN HALLUSSAPITO, TUKKUKAUPPA JA TOIMITUS

65 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden tukkukauppa on luvanvaraista toimintaa ja että luvan myöntämistä koskeva menettely ei kestä 90 päivää enempää siitä päivästä, jona toimivaltainen viranomaisena on vastaanottanut hakemuksen.

Jäsenvaltiot voivat poissulkea tukkukaupan määritelmästä pienten eläinlääkemäärien toimittamisen vähittäisjakelijalta toiselle.

2. Tukku kaupan harjoittamista koskevan luvan saadakseen hakijalla tulee olla käytettävissään teknisesti pätevä henkilökunta sekä sopivat ja riittävät tilat, jotka täyttävät eläinlääkkeiden varastoinnista ja käsittelystä asianomaisessa jäsenvaltiossa säädetyt vaatimukset.

3. Tukku kaupan harjoittamista koskevan luvan haltijalta on vaadittava, että hän pitää yksityiskohtaista kirjaa, jossa on ainakin oltava jokaisesta saapuvasta ja lähtevästä suorituksesta:

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen tarkka yksilöinti;
- c) valmistajan eränumero; viimeinen käyttöpäivämäärä;
- d) saapunut tai toimitettu määrä;
- e) toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite.

Vähintään kerran vuodessa tulee suorittaa yksityiskohtainen tarkastus saapuvien ja lähtevien lääkkeiden määrien vertailemiseksi varastossa parhaillaan oleviin lääkemääriin ja kirjattava kaikki mahdolliset poikkeavuudet kertomukseen.

Tämän kirjanpidon tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

4. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että tukkukaupat toimittavat eläinlääkkeitä vain henkilöille, joilla on lupa harjoittaa vähittäismyyntiä 66 artiklan mukaisesti, tai muille henkilöille, joilla on laillinen oikeus vastaanottaa eläinlääkkeitä tukkukaupoilta.

66 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden vähittäiskauppa harjoittavat vain henkilöt, joilla on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaan siihen oikeus.

2. Kaikilta henkilöiltä, joilla 1 kohdan mukaan on oikeus myydä eläinlääkkeitä, on vaadittava yksityiskohtaisen kirjanpidon pitämistä; jokaisesta saapuvasta ja lähtevästä suorituksesta on kirjattava seuraavat tiedot:

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen tarkka yksilöinti;
- c) valmistajan eränumero;
- d) saapunut tai toimitettu määrä;
- e) toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite;
- f) tarvittaessa lääkettä määränneen eläinlääkärin nimi ja osoite sekä jäljennös lääkemääräyksestä.

Vähintään kerran vuodessa on suoritettava yksityiskohtainen tarkastus, verrattava saapuvat ja lähtevät lääkkeet parhaillaan varastossa olevien lääkkeiden kanssa, sekä kirjattava mahdolliset poikkeavuudet kertomukseen.

Tämän kirjanpidon tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

3. Jäsenvaltiot voivat rajoittaa 2 kohdassa tarkoitettua yksityiskohtaista kirjanpitoa koskevien vaatimusten määrää. Näitä vaatimuksia on kuitenkin sovellettava aina kun on kyse eläinlääkkeistä, jotka on tarkoitettu annettavaksi eläimille, joita käytetään elintarvikkeiden tuottamiseen, jos lääkkeet ovat saatavissa ainoastaan eläinlääkärin määräyksestä tai niiden osalta on noudatettava varoaikaa.

4. Viimeistään 1 päivänä tammikuuta 1992 jäsenvaltioiden on toimitettava komissiolle luettelo niistä eläinlääkkeistä, jotka ovat saatavissa ilman lääkemääräystä.

Perehdyttyään jäsenvaltioiden toimittamaan aineistoon komissio tutkii, tulisiko ehdottaa sopivia toimenpiteitä yhteisön luettelon laatimiseksi tällaisista lääkkeistä.

67 artikla

Lääkemääräys tulee, tämän kuitenkaan rajoittamatta ankarampien eläinlääkkeiden toimittamista sekä ihmisten ja eläinten terveyden suojaamista koskevien yhteisön tai kansallisten säännösten soveltamista, vaatia toimitettaessa seuraavia eläinlääkkeitä yleisölle:

- a) valmisteet, joita koskevat viralliset toimitus- ja käyttörajoitukset, kuten:
 - Yhdistyneiden Kansakuntien asiaa koskevien huumausainesopimusten ja psykotrooppisia aineita koskevien sopimusten toimeenpanosta johtuvat rajoitukset,
 - yhteisön oikeudesta johtuvat eläinlääkkeiden käyttöä koskevat rajoitukset;
- b) valmisteet, joiden suhteen eläinlääkärin tulee suorittaa erityisiä varotoimia kaikkien tarpeettomien vaarojen välttämiseksi, jotka kohdistuvat:
 - kohdelajiin,
 - valmisteita eläimelle antavaan henkilöön,
 - hoidetusta eläimestä saatujen elintarvikkeiden kuluttajaan,
 - ympäristöön;
- c) lääkkeet, jotka on tarkoitettu sellaisiin hoitoihin tai patologistiin menettelytapoihin, jotka edellyttävät tarkkaa ennakkodiagnoosia, tai joiden käyttö voi aiheuttaa vaikutuksia, jotka ovat omiaan vaikeuttamaan tai häiritsemään myöhempiä diagnostisia tai hoidollisia toimenpiteitä;
- d) eläimille tarkoitettut, tiettyä tapausta varten valmistetut lääkkeet.

Lisäksi lääkemääräys tulee vaatia uusista eläinlääkkeistä, jotka sisältävät sellaista vaikuttavaa ainetta, jota on vähemmän kuin viiden vuoden ajan ollut lupa käyttää eläinlääkkeessä, jolleivät toimivaltaiset viranomaiset, ottaen huomioon hakijan toimittamat tiedot ja erityistiedot tai lääkkeen käytöstä saadun kokemuksen, ole vakuuttuneita siitä, että mitään ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua arviointiperustetta ei ole sovellettava.

68 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ainoastaan henkilöillä, joilla voimassa olevan kansallisen lainsäädännön mukaan on siihen oikeus, on hallussaan tai valvonnassaan sellaisia eläinlääkkeitä, joilla on anabolisia, anti-infektiivisiä, antiparasiittisia, anti-inflammatorisia, hormonaalisia tai psykotrooppisia ominaisuuksia, tai aineita, joita voidaan käyttää eläinlääkkeinä ja joilla on mainittuja ominaisuuksia.

2. Jäsenvaltioiden tulee pitää luetteloja niistä valmistajista ja jälleenmyyjistä, joilla on lupa pitää hallussaan vaikuttavia aineita, joita voidaan käyttää sellaisten eläinlääkkeiden valmistukseen, joilla on 1 kohdassa tarkoitettuja ominaisuuksia. Edellä tarkoitettujen henkilöiden on pidettävä yksityiskohtaista

luetteloa kaikista liiketoimista aineilla, joita voidaan käyttää eläinlääkkeiden valmistuksessa, ja säilyttää tämä kirjanpito saatavilla toimivaltaisten viranomaisten tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

3. Mahdolliset muutokset 1 kohdassa tarkoitettujen aineiden luetteloon on tehtävä 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

69 artikla

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävien eläinten omistajat ja pitäjät voivat todistaa 68 artiklassa säädettyjä aineita sisältävien eläinlääkkeiden ostamisen, hallussapidon ja antamisen eläimille; jäsenvaltiot voivat laajentaa tämän velvoitteen soveltamisalaa muihin eläinlääkkeisiin.

Jäsenvaltiot voivat erityisesti vaatia ainakin seuraavat tiedot sisältävän luettelon pitämistä:

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen nimi;
- c) määrä;
- d) lääkkeen toimittajan nimi ja osoite;
- e) hoidettujen eläinten yksilöinti.

70 artikla

Sen estämättä, mitä 9 ja 67 artiklassa säädetään, jäsenvaltioiden on huolehdittava, että toisessa jäsenvaltiossa palveluja tarjoavat eläinlääkärit voivat kuljettaa mukanaan ja antaa eläimille pieniä, enintään päivittäiseen tarpeeseen riittäviä määriä sellaisia muita eläinlääkkeitä kuin immunologisia eläinlääkkeitä, joita ei ole hyväksytty käytettäväksi siinä jäsenvaltiossa, jossa palvelu tarjotaan (jäljempänä 'vastaanottava jäsenvaltio'), edellyttäen, että seuraavat ehdot täytetään:

- a) sen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset, jossa eläinlääkärillä on toimipaikka, ovat myöntäneet 5, 7 ja 8 artiklassa tarkoitettujen markkinoille saattamista koskevan luvan;
- b) eläinlääkäri kuljettaa eläinlääkkeet valmistajan alkuperäispakkauksessa;
- c) elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimille annettavaksi tarkoitetut eläinlääkkeet ovat vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostumukseltaan samanlaisia, kuin 5, 7 ja 8 artiklan mukaisesti vastaanottavassa jäsenvaltiossa hyväksytyillä lääkkeillä;
- d) vastaanottavassa jäsenvaltiossa palveluja tarjoavan eläinlääkäri perehtyy siinä jäsenvaltiossa sovellettaviin hyviin eläinlääkintätapoihin ja hän varmistaa, että asianomaisen eläinlääkkeen pakkausmerkinnöissä mainittua varoaikaa nouda-

tetaan, jollei hänen voida kohtuudella odottaa tietävän, että näiden hyvien eläinlääkintätapojen noudattamiseksi tulisi määrätä pidempi varoaika;

- e) eläinlääkäri ei saa toimittaa mitään eläinlääkettä hoidettujen eläinten omistajalle tai pitäjälle vastaanottavassa jäsenvaltiossa, ellei tämä ole sallittua vastaanottavan jäsenvaltion säännösten perusteella; tässä tapauksessa hänen tulee toimittaa eläinlääkkeitä vain hoidossaan olevia eläimiä varten ja vain vähimmäismäärä, joka on tarpeen tuossa tapauksessa kyseessä olevien eläinten hoidon toteuttamiseksi;
- f) eläinlääkäri on pidettävä yksityiskohtaista kirjaa hoidetuista eläimistä, diagnoosista, annetuista eläinlääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja sovelletusta varoajasta. Tämä kirjanpito tulee olla vastaanottavan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan;
- g) eläinlääkäriin mukanaan kuljettamien eläinlääkkeiden valikoima ja määrä ei kaiken kaikkiaan saa olla enemmän kuin hyvän eläinlääkintätavan mukaan yleensä päivittäiseen tarpeeseen vaaditaan.

71 artikla

1. Jos immunologisten eläinlääkkeiden käyttöä eläintaudin valvonnassa tai hävittämisessä koskevaa yhteisön erityislainsäädäntöä ei ole, jäsenvaltio voi kansallisen lainsäädäntönsä mukaisesti kieltää immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksen, maahantuonnin, hallussapidon, myynnin, jakelun tai käytön koko alueellaan tai osassa sitä, jos osoitetaan, että:

- a) valmisteen antaminen eläimille häiritsee eläintaudin toteamista, valvontaa tai hävittämistä koskevan kansallisen ohjelman täytäntöönpanoa, tai aiheuttaa vaikeuksia sen todistamisessa, että elävät eläimet tai elintarvikkeet tai muut hoidetuista eläimistä saadut tuotteet eivät ole saastuneita;
- b) tauti, johon valmiste on tarkoitettu antamaan immuniteettin, ei juuri esiinny kyseisellä alueella.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava komissiolle kaikista tapauksista, joissa 1 artiklan säännöksiä sovelletaan.

VII OSASTO

LÄÄKEVALVONTA

72 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet rohkaistakseen eläinlääkkeiden oletettujen epätoivottujen vaikutusten ilmoittamista toimivaltaisille viranomaisille.

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa eläinlääkäreille ja muille terveyden alan ammattilaisille erityisvaatimuksia, jotka koskevat ilmoituksen tekemistä epäillyistä vakavista tai odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen, erityisesti silloin kuin ilmoitus on markkinoille saattamista koskevan luvan edellytys.

73 artikla

Jotta voitaisiin varmistaa tarkoituksenmukaisten yhteisössä luvan saaneita eläinlääkkeitä koskevien sääntelypäästösten tekeminen, ottaen huomioon eläinlääkkeiden tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ilmenevistä epätoivotuista vaikutuksista kerättäviä tietoja, jäsenvaltioiden on perustettava eläinlääkevalvontajärjestelmä. Tällä järjestelmällä kerätään eläinlääkkeiden valvontaan tarvittavia tietoja, erityisesti tietoja eläinlääkkeiden käytön epätoivotuista vaikutuksista eläimiin ja ihmisiin, ja arvioidaan nämä tiedot tieteellisesti.

Näitä tietoja on verrattava eläinlääkkeiden myyntiä ja määräämistä koskeviin saatavissa oleviin tietoihin.

Järjestelmässä on otettava huomioon kaikki saatavilla oleva, mahdollisesti etujen ja vaarojen arviointiin vaikuttava tieto odotetun tehon puutteesta, alkuperäistarkoituksesta poikkeavasta käytöstä sekä varoajan oikeellisuutta ja valmisteen käytön mahdollisia ympäristöongelmia koskevista tutkimuksista, jotka on tulkittu 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen komission ohjeistojen mukaisesti.

74 artikla

Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalla on oltava pysyvästi ja jatkuvasti käytössään lääkevalvonnasta vastaava asianmukaisesti pätevä henkilö.

Tämän pätevän henkilön tehtävänä on:

- a) sellaisen järjestelmän luominen ja hallinnoiminen, jolla taataan, että kaikki yrityksen henkilökunnalle ja sen edustajille ilmoitettuja oletettavia epätoivotuista vaikutuksia koskevat tiedot kerätään ja käsitellään siten, että ne ovat saatavissa ainakin yhdessä paikassa yhteisössä;
- b) valmistella toimivaltaisille viranomaisille 75 artiklassa tarkoitettuja kertomuksia näiden viranomaisten vaatimassa muodossa 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti;
- c) taata, että toimivaltaisten viranomaisten tekemiin pyyntöihin eläinlääkkeen vaarojen ja etujen arvioimiseksi tarvitta-

vien lisätietojen saamiseksi vastataan täydellisesti ja nopeasti, myös kyseisen eläinlääkkeen myynnin tai määräysten määrän osalta;

- d) toimittaa toimivaltaisille viranomaisille kaikki muut eläinlääkkeen etujen ja vaarojen arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot, mukaan lukien tarvittavat tiedot markkinoille saattamisen jälkeisistä valvontatutkimuksista.

75 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on säilytettävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista epäillyistä epätoivotuista vaikutuksista, jotka ilmenevät joko yhteisössä tai jossakin kolmannessa maassa.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on kirjattava kaikki eläinlääkkeiden käyttöön liittyvät epäillyt vakavat epätoivotut vaikutukset ja epätoivotut vaikutukset ihmiseen, joista hänen kohtuudella voidaan odottaa tietävän tai jotka saatetaan hänen tietoonsa, ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tietojen saamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa vaikutukset ilmenivät.

3. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava, että kaikista kolmannen maan alueella ilmenneistä epäillyistä vakavista ja odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen ilmoitetaan viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tietojen saamisesta 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti siten, että ne ovat viraston ja sen jäsenvaltion (niiden jäsenvaltioiden) toimivaltaisten viranomaisten käytettävissä, jossa (joissa) eläinlääke on saanut luvan.

4. Niiden eläinlääkkeiden osalta, joiden katsotaan kuuluvan direktiivin 87/22/ETY soveltamisalaan tai joihin on voitu soveltaa tämän direktiivin 21 ja 22 artiklassa sekä 32 artiklan 4 kohdassa säädettyjä vastavuoroisen tunnustamisen menettelyjä, sekä niiden lääkevalmisteiden osalta, joihin on sovellettu tämän direktiivin 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyjä menettelyjä, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava myös, että kaikista yhteisössä ilmenneistä epäillyistä vakavista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen ilmoitetaan viitejäsenvaltion kanssa tai viitejäsenvaltion nimeämän toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitettavassa muodossa ja aikataulussa siten, että tiedot ovat viitejäsenvaltion käytettävissä.

5. Jos muita vaatimuksia ei ole asetettu markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen edellytykseksi, kaikki epätoivotuista vaikutuksia koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille säännöllisen turvallisuuskatsauksen muodossa joko viipymättä pyynnöstä tai seuraavien määräajoin: joka kuudes kuukausi ensimmäisten kahden vuoden ajan luvan antamisesta, vuosittain seuraavien kahden vuoden ajan ja luvan

ensimmäisen uusimisen yhteydessä. Tämän jälkeen säännölliset turvallisuuskatsaukset on toimitettava viiden vuoden välein yhdessä luvan uusimista koskevan hakemuksen kanssa. Säännöllisten turvallisuuskatsauksien on sisällettävä tieteellinen arviointi eläinlääkkeen eduista ja riskeistä.

6. Markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen jälkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi hakea muutosta tässä artiklassa tarkoitettuihin määräaikoihin komission asetuksessa (EY) N:o 541/95⁽¹⁾ säädettyä menettelyä soveltuvin osin noudattaen.

76 artikla

1. Virasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa tietojenkäsittelyverkon, jonka tarkoituksena on helpottaa yhteisössä markkinoille saatettavien lääkevalmisteita koskevien lääkevalvontatietojen vaihtamista.

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitetun verkon avulla varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä epäilyistä vakavista odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen tehdyt ilmoitukset saatetaan 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti viraston ja muiden jäsenvaltioiden saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä vakavista odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen tehdyt ilmoitukset saatetaan markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

77 artikla

1. Lääkevalvontaa koskevien tietojen vaihdon helpottamiseksi yhteisössä komissio laatii ohjeet epätoivotuista vaikutuksista koskevien kertomuksien keräämiseksi, tarkastamiseksi ja esittämiseksi kuultuaan virastoa, jäsenvaltioita ja muita, joita asia koskee; näihin ohjeisiin sisältyvät muun muassa eläinlääkevalvontatietojen sähköisen vaihdon tekniset vaatimukset kansainvälisesti sovitun terminologian mukaisesti.

Nämä ohjeet julkaistaan Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä -julkaisun niteessä 9, ja niissä otetaan huomioon kansainvälinen yhdenmukaistamistyö lääkevalvonnan alalla.

2. Edellä 1 artiklan 10–16 kohdassa esitettyjen määritelmien ja tässä luvussa esitettyjen periaatteiden tulkinnassa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan ja toimivaltaisten viranomaisten on tukeuduttava 1 kohdassa tarkoitettuihin ohjeisiin.

⁽¹⁾ EYVL L 55, 11.3.1995, s. 7. Asetus sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1146/98 (EYVL L 159, 3.6.1998, s. 31).

78 artikla

1. Kun jäsenvaltio katsoo eläinlääkevalvontatietojen arvioinnin perusteella, että markkinoille saattamista koskeva lupa on peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan taikka sitä on muutettava käyttöaiheen tai saatavuuden rajoittamiseksi, annostuksen muuttamiseksi, vasta-aineen lisäämiseksi taikka uuden varoitimen lisäämiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle, muille jäsenvaltioille ja lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

2. Kiireellisessä tapauksessa asianomainen jäsenvaltio voi peruuttaa väliaikaisesti eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan, jos virastolle, komissiolle ja muille jäsenvaltioille ilmoitetaan siitä viimeistään seuraavana arkipäivänä.

79 artikla

Kaikki 72–78 artiklan osaston säännösten ajan tasalle saattamiseksi mahdollisesti tarvittavat muutokset tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi on tehtävä 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja menettelyjä noudattaen.

VIII OSASTO

VALVONTA JA RANGAISTUKSET

80 artikla

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee toistuvien tarkastuksien varmistaa, että eläinlääkkeitä koskevia säädöksiin perustuvia vaatimuksia noudatetaan.

Tällaisten tarkastusten tulee olla sellaisten toimivaltaisten viranomaisten edustajien suorittamia, joilla on oltava toimivalta:

- tarkastaa tuotanto- tai kaupalliset laitokset ja laboratoriot, joille valmistusluvan haltija on 24 artiklan mukaisesti antanut tehtäväksi tarkastusten suorittamisen;
- ottaa näytteitä;
- tutkia mikä tahansa tarkastuksen tarkoitukseen liittyvä asiakirja, jollei 9 päivänä lokakuuta 1981 jäsenvaltiossa voimassa olevissa säännöksissä rajoiteta näitä valtuuksia valmistusmenetelmien kuvauksen osalta.

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistusprosessit ovat täysin luotettavat ja että niiden avulla on mahdollista jatkuvasti varmistaa erien yhdenmukaisuus.

3. Toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten on jokaisen 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen jälkeen laadittava kertomus siitä, noudattaako valmistaja 51 artiklassa tarkoitettuja hyviä tuotantotapoja koskevia periaatteita ja suuntaviivoja. Tarkastetulle valmistajalle on toimitettava tällaisten kertomusten sisältö.

81 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkevalmisteiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ja tarvittaessa valmistusluvan haltija osoittavat, että eläinlääkkeen tai valmistusaineiden tutkimukset ja valmistusprosessin välivaiheessa suoritettut tutkimukset on suoritettu markkinoille saattamista koskevassa luvassa vahvistettujen menetelmien mukaisesti.

2. Jäsenvaltiot voivat 1 kohdan soveltamiseksi vaatia, että immunologisten eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijat luovuttavat toimivaltaisille viranomaisille jäljennökset kaikista kelpoisuusehdot täyttävän henkilön 55 artiklan mukaisesti allekirjoittamista tarkastuskertomuksista.

Immunologisten eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava, että jokaisesta eläinlääke-erästä pidetään varastossa riittävä määrä edustavia näytteitä ainakin viimeiseen käyttöpäivämäärään asti, ja toimitettava pyynnöstä viipymättä ne toimivaltaisille viranomaisille.

82 artikla

1. Jäsenvaltio voi, jos se katsoo sen tarpeelliseksi, vaatia immunologisten eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijaa toimittamaan näytteet pakkaamattomista eristä tai eläinlääke-eristä valtion laboratorion tai hyväksytyyn laboratorion tutkittavaksi ennen jakelun aloittamista.

Toisessa jäsenvaltiossa valmistetun, toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tutkiman ja kansallisten laatuvaatimusten mukaisesti toteaman erän ollessa kyseessä tällainen tarkastus voidaan suorittaa vain sen jälkeen, kun asianomaista erää koskevat tarkastuskertomukset on tutkittu, komissiolle ilmoitettu asiasta ja ero asianomaisten kahden jäsenvaltion eläinlääkintäolosuhteissa tekee sen perustelluksi.

2. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki tällaiset tutkimukset saatetaan loppuun 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta, lukuun ottamatta tapauksia, joissa komissiolle on ilmoitettu, että analyysien loppuunsaattamiseksi tarvitaan pidempi määräaika. Tutkimuksen tulokset on ilmoitettava valmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle saman ajan kuluessa.

3. Jäsenvaltioiden on ennen 1 päivää tammikuuta 1992 ilmoitettava komissiolle ne immunologiset eläinlääkkeet, joista on suoritettava pakollinen virallinen tarkastus ennen markkinoille saattamista.

83 artikla

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on peruutettava tilapäisesti markkinoille saattamista koskeva lupa tai peruutettava se kokonaan, jos ilmenee, että:

- a) eläinlääke on haitallinen ilmoitetuissa käyttöolosuhteissa silloin kun markkinoille saattamista koskeva lupahakemus tehtiin tai myöhemmin;
- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta hoidon kohteena olevaan eläinlajiin;
- c) eläinlääkkeellä ei ole ilmoitettua laadun ja määrän koostumusta;
- d) suositeltu varoaika on riittämätön sen varmistamiseksi, että hoidetuista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä, jotka saattaisivat muodostaa terveydellisen vaaran kuluttajalle;
- e) eläinlääkettä tarjotaan myyntiin sellaisessa käyttötarkoituksessa, joka on yhteisön säännösten mukaan kielletty.

Kuitenkin, yhteisön säännöksiä valmisteltaessa, toimivaltaiset viranomaiset voivat kieltäytyä myöntämästä lupaa eläinlääkkeelle silloin, kun tällainen toimenpide on välttämätön kansanterveyden, kuluttajien tai eläinten terveyden suojaamiseksi;

- f) hakemusasiakirjoissa 12 artiklan, 13 artiklan 1 kohdan ja 27 artiklan mukaisesti annetut tiedot ovat virheellisiä;
- g) 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu;
- h) 26 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua velvollisuutta ei ole täytetty.

2. Lupa voidaan peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan, jos osoitetaan, että:

- a) edellä 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja asiakirjavihkoon sisältyviä ilmoituksia ei ole muutettu 27 artiklan 1 ja 5 kohdan mukaisesti,
- b) jotakin uutta 27 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua seikkaa ei ole toimitettu toimivaltaisille viranomaisille.

84 artikla

1. Jäsenvaltioiden on, tämän kuitenkaan rajoittamatta 83 artiklan soveltamista, toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeen jakelu kielletään ja asianomainen eläinlääke vedetään pois markkinoilta, jos:

- a) ilmenee, että eläinlääke on haitallinen silloin kun markkinoille saattamista koskeva lupahakemus tehtiin tai myöhemmin 27 artiklan 5 kohdan mukaisesti esitetyissä käyttöolosuhteissa;
- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta niillä eläinlajeilla, joille hoito oli tarkoitettu;
- c) eläinlääkkeellä ei ole ilmoitettua laadun ja määrän koostumusta;

d) suositeltu varoaika on riittämätön sen varmistamiseksi, että hoidetuista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä, jotka saattaisivat muodostua kuluttajan terveydelle vaaraksi;

e) 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu tai jotain toista valmistuslupan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole noudatettu.

2. Toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa jakelukiellon ja markkinoilta poisvetämisen koskemaan ainoastaan kiistanalaisia tuotantoeria.

85 artikla

1. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on peruutettava tilapäisesti tai kokonaan valmistuslupa valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos jokin 45 artiklassa säädetyistä edellytyksistä ei enää täyty.

2. Edellä 84 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden lisäksi jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi joko keskeyttää eläinlääkkeiden valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin taikka peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan valmistuslupan valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta siinä tapauksessa, että valmistusta tai tuontia kolmansista maista koskevia säännöksiä ei noudateta.

86 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

87 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen edistämiseksi, että eläinlääkärit ja muut ammattihenkilöt, joita asia koskee, ilmoittaisivat kaikista eläinlääkkeiden ei-toivotuista vaikutuksista toimivaltaisille viranomaisille.

IX OSASTO

PYSYVÄ KOMITEA

88 artikla

Muutokset, jotka ovat tarpeen liitteen I mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen annetaan 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

89 artikla

1. Komissiota avustaa eläinlääkintäalan kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettujen direktiivien mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen käsittelevä pysyvä eläinlääkintäkomitea, jäljempänä 'pysyvä komitea'.

2. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 ja 7 artiklassa säädettyä menettelyä ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artikla.

Päätöksen 1999/468/EY 5 artiklan 6 kohdassa säädetty määraika on kolme kuukautta.

3. Pysyvä komitea vahvistaa työjärjestyksensä.

X OSASTO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

90 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että asianomaiset toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen tarpeelliset tiedot, etenkin ne, jotka ovat tarpeen sen varmistamiseksi, että valmistuslupa tai markkinoille saattamista koskevaan lupaan sisältyviä vaatimuksia noudatetaan.

Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä viipymättä toimitettava 80 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen kertomukset toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille. Jos vastaanottava jäsenvaltio kertomuksiin tutustuttuaan toteaa, ettei se voi hyväksyä kertomukset vahvistaneen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tekemiä päätelmiä, sen on ilmoitettava asianomaisille toimivaltaisille viranomaisille perusteluistaan ja se voi pyytää lisätietoja. Asianomaisten jäsenvaltioiden on pyrittävä yhteisymmärrykseen. Tarvittaessa, kun on kyse vakavista mielipide-eroista, yhden jäsenvaltioista, joita asia koskee, on ilmoitettava asiasta komissiolle.

91 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämistä ja kaikki luvan epäämistä tai peruuttamista koskevat päätökset sekä luvan epäämistä tai peruuttamista koskevan päätöksen kumoamista tai jakelun kieltämistä tai valmisteen markkinoilta poistamista koskevat päätökset perusteluineen saatetaan viipymättä viraston tietoon.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on velvollinen ilmoittamaan viipymättä jäsenvaltioille kaikki ne toimenpiteensä, joihin hän on ryhtynyt eläinlääkkeen tilapäiseksi tai lopulliseksi poistamiseksi markkinoilta, sekä tällaisen toimenpiteen syyt, jos ne koskevat tämän lääkkeen tehoa tai kansanterveyden turvaamista. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että nämä tiedot saatetaan viraston tietoon.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tarvittavat tiedot 1 ja 2 kohdan mukaisesti suoritetuista toimenpiteistä, jotka voivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa

maissa, saatetaan viipymättä niiden kansainvälisten järjestöjen tietoon, joita asia koskee, sekä toimitettava jäljennös ilmoituksesta virastolle.

92 artikla

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen yhteisössä valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 90 ja 91 artiklassa tarkoitettut tiedot.

93 artikla

1. Eläinlääkkeiden valmistajan, niiden viejän taikka niitä tuovan kolmannen maan viranomaisten pyynnöstä jäsenvaltion on todistettava, että tällaisella valmistajalla on valmistuslupa. Antaessaan tällaisia todistuksia jäsenvaltioiden on noudatettava seuraavia edellytyksiä:

- a) jäsenvaltioiden on otettava huomioon voimassa olevat Maailman terveysjärjestön hallinnolliset järjestelyt;
- b) sellaisista vientiin tarkoitetuista eläinlääkkeistä, joilla jo on lupa niiden alueella, niiden on toimitettava 25 artiklan mukaisesti hyväksytty yhteenveto valmisteen ominaisuuksista tai, jos sellaista ei ole, vastaava asiakirja.

2. Jos valmistajalla ei ole markkinoille saattamista koskevaa lupaa hänen on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle edellä 1 kohdassa tarkoitettun todistuksen saamiseksi selvitys, miksi tällaista lupaa ei ole saatavissa.

94 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitettuja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätöksiä ei saa tehdä muilla kuin tässä direktiivissä esitettyjen seikkojen perusteella, ja päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.

Päätöksistä on annettava tieto asianomaiselle, jolle on samalla selvitettävä voimassa olevan lainsäädännön mukaiset muutoksenhakumahdollisuudet sekä määräajat muutoksenhauille.

Jäsenvaltioiden on julkaistava markkinoille saattamista koskevat luvat ja tällaisten lupien peruuttamiset virallisessa lehdessään.

95 artikla

Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaiset ihmisten käyttöön tarkoitettut elintarvikkeet, jotka ovat peräisin lääkekokeisiin käytetyistä eläimistä, jollei jäämän enimmäismääriä ole vahvistettu yhteisössä asetuksen (ETY) N:o 2377/90 säännösten mukaisesti ja aiheellista varoaikaa asetettu tämän enimmäismäärän noudattamisen takaamiseksi elintarvikkeissa.

XI OSASTO

LOPPUSÄÄNNÖKSET

96 artikla

Kumotaan direktiivit 81/851/ETY, 81/852/ETY, 90/677/ETY ja 92/74/ETY sellaisina kuin ne ovat muutettuina liitteessä II olevassa A osassa luetelluilla direktiiveillä, sanotun kuitenkin rajoittamatta jäsenvaltioita velvoittavia liitteessä II olevassa B osassa lueteltuja määräaikoja.

Viittauksia kumottuihin direktiiveihin pidetään viittauksina tähän direktiiviin liitteessä III olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

97 artikla

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

98 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 6 päivänä marraskuuta 2001

Parlamentin puolesta

Puhemies

N. FONTAINE

Neuvoston puolesta

Puheenjohtaja

D. REYNERS

LIITE I

ELÄINLÄÄKKEIDEN TUTKIMISEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TURVALLISUUTTA KOSKEVAT, PREKLIINISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT

JOHDANTO

Markkinoille saattamista koskevaan hakemukseen 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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 komission 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 koskevasta tarkastuksista ja kokeista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty. Lisäksi markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen on kaikki etujen ja haittojen arviointia koskevat tiedot, joita ei ole alkuperäisessä hakemuksessa, toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle.

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⁽¹⁾ mukaisesti.

Tämän liitteen I osaston säännöksiä sovelletaan muihin kuin niihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka on tarkoitettu aktiivisen tai passiivisen immuniteetin tuottamiseksi tai immuniteettitilan määrittämiseksi.

Tämän liitteen II osaston säännöksiä sovelletaan immunologisiin eläinlääkkeisiin.

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, lääkekuoto, 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 44 artiklassa määritellyllä tavalla, sekä luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset tuotteen ominaisuuksia koskevista yhteenvedoista 14 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

⁽¹⁾ EYVL L 358, 18.12.1986, s. 1.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseisestä eläinlääkkeestä yksi tai useampi näyte tai malli myyntipakkauksesta ja tarvittaessa pakkausselosteesta.

C. ASiantuntijalausunnot

Asiantuntijalausunnot on 15 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti 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.

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 analyttiset (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 12 artiklan 3 kohdan c 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, gelatiinikapselien

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 tämän direktiivin 12 artiklan 3 kohdan c 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 suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; tuotteista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, 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⁽¹⁾ niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

- 3.1. Lääkkeiden sisältämien kaikkien 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 määritely, 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 valmisteeseen käytettävissä olevan tilavuuden, tarvittaessa myös käyttövalmiina,
 - tippoina annosteltavien lääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä valmisteeseen yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä,
 - siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuotojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisten aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrämittää 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 vaikuttaville aineille 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.

B. KUVAUS VALMISTUSTAVASTA

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti 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 aineet, jotka häviävät valmistuksen aikana, on mainittava; yliannostus on perusteltava,

⁽¹⁾ EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna vuoden 1985 liittymiskirjalla.

- kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia kokeita varten, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tällaiset kokeet lopputuotteen tarkastamisen kannalta tarpeellisiksi,
- 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 jakson 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 valmistusprosessista, 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.

Edellä 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan 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 12 artiklan 3 kohdan i 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 saattamista koskevan luvan haltijalta soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan 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 nimi, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;
- 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 aineiden, jotka voidaan määrittää ainoastaan valmistustavan mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen kuvaamaan ainetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;
- c) tunnistamiskeinot voidaan esittää aineen 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- ja eläintuotteista, 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 eläinperäisiä aineita on esitettävä toimenpiteet, joilla varmistetaan mahdollisten patogeenisten tekijöiden esiintymättömyys;
- g) mahdolliset lähtöaineen säilytystä koskevat erityiset varotoimenpiteet ja tarvittaessa säilytyksen pisin sallittu kestoaika ennenkuin uusi koe on suoritettava.

1.3. *Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fyysis-kemialliset ominaisuudet*

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

- kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, tarvittaessa jauhamisen jälkeen,
- hydrataatio-tila,
- öljy/vesi jakaantumiskerroin ⁽¹⁾.

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 tuotantosuunnitelma, puhdistus/inaktivaatio-prosessit 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.

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

- 2.2. Viljelmäainekset, solupankit, seerumiseokset sekä muut biologista alkuperää olevat aineet, 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.

D. ERITYISTOIMENPITEET ELÄINTEN SPONGIFORMISTEN ENKEFALOPATIOIDEN SIIRTYMISEN ESTÄMISEKSI

Hakijan on osoitettava, että kyseistä eläinlääkettä valmistetaan Euroopan komission julkaisun "Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä" niteessä 7 julkaiseman eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevien, tarvittaessa ajantasaistettavien ohjeiden mukaisesti.

E. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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 määrittämiä (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.

F. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

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

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

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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 määriteltäviin tuotteisiin.

Jos muita kuin *Euroopan farmakopean* monografioiden tai näiden puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografioiden analysointimenetelmiä ja rajoja käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkekuudolle, jos tarkastus olisi suoritettu noiden 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, materiaalit 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 ± 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. Tällaiseen kokeeseen on aina, kun mahdollista, sisällyttävä 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 jaksossa 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 farmakologis-toksikologiset kokeet, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden tunnistaminen ja/tai vahvuuden määrittäminen.

1.3. Apuaineiden tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Travittaessa 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 apuaineiden 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 analyttisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava tavanomaisesti tuotteen laadun varmistamiseksi.

G. SÄILYVYYSKOKEET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan f ja i alakohdan mukaisesti 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 lääkeruhujen valmistukseen on käytetty premiksejä, niistä suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti valmistetuista lääkeruhuista on ilmoitettava kestoajaksi.

Jos lopputuotteen on oltava käyttövalmis ennen sen antamista, edellytetään käyttövalmiiksi saatetulle tuotteelle ehdotusta 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 esitetyille 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

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että turvallisuuskokeet suoritetaan noudattaen hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 18 päivänä joulukuuta annetulla neuvoston direktiivillä 87/18/ETY⁽¹⁾ ja hyvän laboratoriokäytännön (HLK) tarkastamisesta ja todentamisesta 9 päivänä kesäkuuta 1988 annetulla neuvoston direktiivillä 88/320/ETY⁽²⁾ vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön 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 vaikeudet, 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.

⁽¹⁾ EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/12/EY (EYVL L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽²⁾ EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/12/EY (EYVL L 77, 23.3.1999, s. 22).

2. Farmakologia

Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä 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 yksityiskohdat 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 toksisuustutkimuksissa.

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 suoritettavat tutkimukset hyväksytään, jos ne ovat kunnolla validoituja, kuten myös vakiintuneiden kansainvälisesti tunnustettujen ohjeiden mukaisesti suoritettavat 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 eläimillä, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen 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 ehdotetut 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 elintarvikkeiden tuottamiseen käytävillä eläimillä, on tutkimus suoritettava ainakin kahdella lajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrسیjä. 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.

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava tutkimukseen käyttäytymisestä, kasvusta, hematologiasta ja fysiologisista, erityisesti erityselimiin liittyviin kokeisiin, ja lisäksi mahdollisesti ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologisiin tutkimuksiin. Jokaisen tutkimussarjan tyyppin ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Tunnettujen 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 toksisuustutkimukset 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. Yksityiskohdat 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 jyrjällä. 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 emon käyttäytymiseen, F1-jätkeläisen imetykseen, kasvuun ja kehitykseen hedelmöityksestä sukukypsytyteen ja F2-jätkeläisen kehitykseen sen vieroitukseen asti.

3.4.2. Alkio/sikiötoksisuutta koskeva tutkimus mukaan lukien teratogeenisuus

Kun kyseessä ovat elintarvikkeita tuottaville eläimille käytettäväksi tarkoitetut aineet tai lääkkeet, on alkio/sikiötoksisia vaikutuksia, mukaan lukien teratogeenisuus, koskevat tutkimukset suoritettava. Nämä tutkimukset on suoritettava vähintään kahdella nisäkäslajilla, yleensä jyrjällä ja kaniinilla. Tutkimuksen yksityiskohdat (eläinten lukumäärä, annokset, annosteluajankohta ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä ja tilastollisesta merkitsevyydestä, joka tulosten olisi saavutettava. Jyrjätutkimus 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 perintöaineksessa.

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

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

3.6. Karsinogeenisuus

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

- ne ovat läheisiä kemiallisia analogeja tunnetuille karsinogeneeneille,
- 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-eläinlajilla. 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 imujärjestelmälintien 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 kaikki 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 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan 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 vaikutuksen mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

- kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi joukkolääkintä vai eläinten yksittäinen lääkitä),
- 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, joille lääke ei ole tarkoitettu.

Nämä lisätutkimukset on suoritettava vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 27 päivänä kesäkuuta 1967 annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY⁽¹⁾ 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 L u k u

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 yleisnimi (INN),
 - International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi,
 - Chemical Abstracts Service (CAS) -numero,
 - terapeuttinen ja farmakologinen luokittelu,
 - synonyymit ja lyhenteet,
 - rakennekaava,
 - molekyylikaava,
 - molekyylipaino,
 - epäpuhtausaste,
 - epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus,

⁽¹⁾ EYVL 196, 16.8.1967, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/33/EY (EYVL L 136, 8.6.2000, s. 90).

- fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus,
 - sulamispiste,
 - kiehumispiste,
 - höyrynpaine,
 - liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin ilmoitettuna g/l, yhdessä lämpötilan kanssa,
 - tiheys,
 - refraktio- ja rotaatiospektrit, ja niin edelleen;
- 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 ihmiseen 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 hakeusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen perusteella, yhdessä kaikkien asiaanliittyvien turvallisuuskokeiden tulosten yksityiskohtaisen yhteenvedon ja tarkkojen julkaisuviitteiden kanssa.

B. JÄÄMIEN TUTKIMINEN

I L u k u

Kokeiden suorittaminen

1. Johdanto

Tässä direktiivissä 'jämillä' tarkoitetaan kaikkia niitä vaikuttavia aineita tai 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 ja/tai elintarvikkeiden teollisen jalostuksen vaikeuksien estämiseksi.

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

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

1. missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jämmät 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 varoajien noudattaminen.

2. Metabolialla 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 valmisteiden systeeminen imeytyminen on vähäistä, muita jäämätutkimuksia ei edellytetä.

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

Tuotteen erittymisreitit 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 varoajien määrittäminen.

Jäämien pitoisuus on määritettävä sopivin fysikaalisin, kemiallisin tai biologisin menetelmin vaihtelevina ajankohdina sen jälkeen, kun koe-eläin on saanut viimeisen lääkeannoksen; toimintatapa sekä käytettyjen menetelmien luotettavuus ja herkkyys on osoitettava.

3. Jäämien havaitsemiseen tarkoitetut tavanomaiset analyttiset menetelmät

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

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

Seuraavat ominaisuudet on osoitettava:

- spesifisyys,
- tarkkuus, myös herkkyys,
- täsmällisyys,
- toteamisraja,
- määrällinen raja,
- käytännöllisyys ja sovellettavuus tavanomaisissa laboratorio-olosuhteissa,
- 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 jämiä koskevassa hakemusaineistossa oltava seuraavat tiedot:

- a) asian määrittelevä johdanto, johon on liitetty mahdolliset hyödylliset viittaukset julkaisuihin;
- b) lääkkeen yksityiskohtainen kuvaus, mukaan lukien:
 - koostumus,
 - puhtausaste,
 - erän tunnisteet,
 - suhde lopputuotteeseen,
 - spesifinen aktiivisuus ja radialeimattujen aineiden isotooppinen puhtaus,
 - leimattujen atomien asema molekyyliissä;
- c) yksityiskohtainen tutkimusraportti, jossa perustellaan edellä tarkoitetun tutkimuksen suorittamatta 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 merkkijäämä ja kyseinen kohdekudos; on myös ehdotettava tarpeelliset varoajat, jotta varmistettaisiin, että hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ei ole niiden kuluttajalle vaarallisia jäämämääriä;
- g) lopullinen asiantuntijalausunto, jossa on kriittinen ja yksityiskohtainen analyysi edellä mainituista seikoista hakemusaineiston jättämishetkellä vallinneen tieteellisen tietämyksen tasosta, yksityiskohtainen tiivistelmä kaikista jäämäanalyysien tuloksista sekä tarkat julkaisuviitteet.

4 OSA

Prekliiniset ja kliiniset kokeet

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava tämän osan 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 esittämällä tulokset määrällisesti käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aikavaikutuskuvaajia, ja jos mahdollista, vaikutukseen tunnettuun tuotteeseen vertaamalla. Jos tuotteella väitetään olevan suurempi terapeuttinen teho, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkittävä.

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

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

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

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 tietyn tyyppisten kokeiden osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, on kaikki vaikutusten määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistusta 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 epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava. Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava perusteellisesti tutkittu jo aiemmin.

A.2. *Farmakokinetiikka*

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.

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

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

A.2.1. **Biologinen hyväksikäytettävyyys / 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 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

B. SIEDETTÄVYYS KOHDE-ELÄINLAJISSA

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 suositeltua annostelureittiä tai -reittejä, jos tämä voidaan saavuttaa terapeuttista annosta nostamalla ja/tai hoidon kestoa pidentämällä. Tutkimussuunnitelman on sisällettävä niin paljon yksityiskohtia sekä odotetuista farmakologisista vaikutuksista että epätoivotuista vaikutuksista kuin mahdollista; viimeksi mainitut on arvioitava ottamalla asianmukaisesti huomioon se tosiasia, että koe-eläimet voivat olla hyvin arvokkaita.

Lääke on annettava ainakin suositeltua annostelureittiä käyttäen.

C. RESISTENSSIYS

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

II Luku

Kliiniset vaatimukset

1. Yleiset periaatteet

Kliinisten kokeiden tarkoituksena on osoittaa tai varmentaa eläinlääkkeen terapeuttinen vaikutus suositellun annoksen antamisen jälkeen, määrittellä sen vaikutukset ja vasta-aiheet lajien ja iän mukaan, sen käyttöohjeet, mahdolliset epätoivotut vaikutukset 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),
- ravitsemukselliseen arvoon ja eläimen kasvuun,
- eläimen yleiseen terveydentilaan.

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 tietämyksellä ei täydellisiä tietoja voida hankkia,

voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää ainoastaan seuraavin varauksin:

- a) kyseistä eläinlääkettä saa luovuttaa ainoastaan eläinlääkäri määräyksellä ja voidaan tarvittaessa antaa ainoastaan tarkan eläinlääketieteellisen valvonnan alaisena;
- b) pakkausselosteen ja mahdollisten muiden tietojen on kiinnitettävä eläinlääkäriä 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. Eläimen omistajalle on erityisesti ilmoitettava kirjallisesti kokeeseen osallistumisen mahdollisista seurauksista, erityisesti 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 sokkokoikeena, sovelletaan 58, 59 ja 60 artiklan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäväksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa on merkinnän "Ainoastaan eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäväksi" oltava etiketissä selvästi ja pysyvästi.

III L u k u

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 tiedostot

Aina kun mahdollista, on annettava tulokset:

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

Kaikista kokeen aikana ilmaantuvista odottamattomista tuloksista on annettava yksityiskohtainen kuvaus.

Lisäksi kaikissa prekliinisissä tutkimuksissa on annettava seuraavat tiedot:

- a) yhteenveto;
- b) 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;
- c) tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi;
- d) saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa päätelmiin lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

Näiden tietojen täydellinen tai osittainen poisjättäminen on selitettävä.

2.1. Tiedostot 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:

- a) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, toiminta ja pätevyys;
- b) hoidon tapahtumapaikka ja -aika; eläinten omistajan nimi ja osoite;

- c) yksityiskohtainen tutkimusraportti, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, mukaan lukien satunnais-tamis- ja sokkokokeet, annostelureitti, annosteluohjelma, annostelu, koe-eläinten tunnistheet, laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
- d) kasvatus- ja ruokintatapa, ilmoittaen rehun koostumuksen ja mahdollisten rehunlisäaineiden tyypit ja määrät;
- e) sairauskertomukset (niin täydellisenä kuin mahdollista), mahdollisten keskeyttävien sairauksien esiintyminen ja kulku;
- f) diagnoosi ja sen tekotapa;
- g) sairauden oireet ja vakavuus, jos mahdollista tavanomaisten arviointiperusteiden mukaisesti;
- h) kliinisessä kokeessa käytetyn kliinisen koevalmisteen tarkat tunnistheet;
- i) lääkkeen annostus, annostelutapa, -reitti ja tiheys, ja tarvittaessa annostelun aikana huomioitavat varotoimenpiteet (esim. ruiskeen antamisen kesto);
- j) hoidon ja sitä seuraavan havaintojakson kesto;
- k) kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavana olevista lääkkeistä, joita on annettu tutkimusjakson kuluessa, joko ennen tai yhtäaikaisesti tutkittavan lääkkeen kanssa, ja viimeksi mainitussa tapauksessa yksityiskohdat todetuista yhteisvaikutuksista;
- l) kaikki kliinisten kokeiden tulokset (sisältäen kielteiset tai negatiiviset tulokset) sekä täydellinen lausunto kliinististä 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, yksilökohtaiset vaihtelut tai lääkityksen vaikutukset); farmakodynaamisten vaikutusten osoittaminen eläimissä ei sinänsä riitä perusteluksi päätelmiin mistään terapeuttisesta vaikutuksesta;
- m) kaikki tiedot havaituista odottamattomista haitallisista vaikutuksista tai muista sivuvaikutuksista ja niiden johdosta toteutetut toimenpiteet; syy-seuraus-suhde on tutkittava mahdollisuuksien mukaan;
- n) vaikutukset eläinten suorituksiin (esimerkiksi muninta, maidontuotanto ja lisääntymiskyky);
- o) vaikutukset hoidetuista eläimistä saatujen elintarvikkeiden laatuun, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suorituskyvyn lisäämiseen tarkoitettut lääkkeet;
- p) päätelmät jokaisesta yksittäisestä tapauksesta tai, jos kyseessä on ryhmäkohtainen hoito, jokaisesta laumata-pauksesta.

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

Eläinlääkkeen markkinoille saattamisesta luvanhaltijan 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 yhteenvetojen kokeiden ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jonka on erityisesti osoitettava:

- a) vertailueläinten lukumäärä, 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, lisääntymiskyky ja elintarvikkeen laatu);
- f) yksityiskohdat koe-eläimistä, joiden kohdalla vaarat voivat olla erityisen suuret niiden iän, kasvatus- 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 tutkimusohjelma sitä edellyttää.

Lopuksi tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät kokeellisesta näytöstä ja ilmaistava kokeen perusteella mielipiteensä lääkkeen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, sen terapeuttisesta tehosta ja ilmaistava muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoja sekä tarvittaessa mahdolliset muiden lääkkeiden ja rehulisäaineiden yhteydessä havaitut yhteisvaikutukset sekä muut erityiset varoitusmenpiteet, 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 kuitenkaan rajoittamatta erityissäännöksiä, joita yhteisön lainsäädännössä on eläinsairauksien valvonnasta ja hävittämisestä säädetty.

5 OSA

Yhteenveto asiakirjoista

A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Immunologisesta eläinlääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen / vaikuttavien aineiden nimi/nimet, vahvuus, lääkekuoto, 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 toimitamiensa asiakirjaniteiden määrä ja niiden nimet sekä tarvittaessa näytteiden luonne.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa immunologisia eläinlääkkeitä 44 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 14 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

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

C. ASiantuntijalausunnot

Asiantuntijalausunnot on 15 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti 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 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.

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

6 OSA

Immunologisten eläinlääkkeiden analyttiset (fysikaalis-kemialliset, 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 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Laadullinen koostumus

Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullisella koostumuksella' 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 lääkemuotojen sisältämien aineiden ainesosien nimeä 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 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tämäntyyppisille aineille, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan,

- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; tuotteista, joilla ei ole yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvityksellä niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta direktiivissä 78/25/ETY niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden 'määrällisen koostumuksen' antamiseksi on kyseisen lääkemuodon mukaisesti määriteltävä organismien määrä, pitoisuus tai paino erityisenä proteiinina, kansainvälisten yksiköiden määrä (IU) tai jokaisen vaikuttavan aineen biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden sekä lisä- ja apuaineiden osien paino tai tilavuus ottaen huomioon B jaksossa 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 aineen 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

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti 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 homogeenisuuden ja 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.

Edellä 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuna 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 12 artiklan 3 kohdan i 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 käännöksineen, josta hakija on vastuussa.

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 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 saattamista koskevan luvan hakijalta soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Valmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan hakijan 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 hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen. 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 viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävien eläinten 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 oltava riittävän yksityiskohtaisia, 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 ekspressoidut geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

Viljelmäaineiksille, 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 käsittelyistä, puhdistuksista ja inaktivaatioista, sekä käytettyjen prosessien validoinneista ja valmistuksen aikaisista tarkastuksista,
- yksityiskohtainen kuvaus kaikista kontaminaatiotutkimuksista, 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 nimi, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit,
- lähtöaineen kuvaus, kirjoitettuna samanlaisen muotoon kuin *Euroopan farmakopean* 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 analyyttisiä tuloksia; lähtöaineen jokaisen erän puhtauden osoittamiseksi suoritettavista kokeista on esitettävä lyhyt kuvaus,
- kaikki erityiset varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on annettava.

D. ERITYISTOIMENPITEET ELÄINTEN SPONGIFORMISTEN ENKEFALOPATIOIDEN SIIRTYMISEN ESTÄMISEKSI

Hakijan on osoitettava, että kyseistä eläinlääkettä valmistetaan Euroopan komission julkaisun "Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä" niteessä 7 julkaiseman eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevien, tarvittaessa ajantasaistettavien ohjeiden mukaisesti.

E. TUOTANNON AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

1. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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.

F. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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 jonkin jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografiassa esitettyjä menetelmiä tai koerajoja, on pystyttävä todistamaan, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkemuodolle, jos tutkiminen suoritettaisiin noiden monografioiden mukaan. Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on lueltava 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 tarkastusten on sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin, vaikka ne olisi suoritettu valmistuksen aikana.

Nämä tarkastukset koskevat mahdollisuuksien mukaan keskipainojen ja enimmäishajontojen määrittämistä, mekaanisia, fysikaalisia, kemiallisia tai mikrobiologisia kokeita ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taatumiskerroin. 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 tietyistä yksittäisesti analysoidusta annosyksiköstä.

Tarvittaessa on suoritettava myös erityinen tunnistuskoe.

Tiettyissä poikkeuksellisissa tapauksissa, 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 immunologinen eläinlääke 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 apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.

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

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen säilytysaineille; ylärajakoe 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 käyttäen 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.

G. SÄILYVYYSKOKEET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan f ja i alakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Suoritetuista tutkimuksista, joilla hakija perustelee esittämänsä kestoaikaa, on annettava kuvaus. Näiden tutkimusten on aina oltava reaaliaikaturkimuksia; 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 käyttöohjeiden mukaisesti valmistetun tuotteen kesto aika mainittava. Ehdotettua kestoaikaa tukevat tiedot on toimitettava.

7 OSA**Turvallisuuskokeet****A. JOHDANTO**

1. Turvallisuuksokkeiden 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 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaan on liitettävä markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen, on toimitettava B jaksossa olevien vaatimusten mukaisesti.
3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että laboratoriokokeet suoritetaan 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. LABORATORIOKOKKEET**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 injektiokohdan 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. Lisääntymistoimintojen 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 1 kohdassa esitetystä 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 rokottamattomiin 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

Virulenteiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen siirrostustason ainetta, joka on vähiten heikennetty lähtöviljelmäaineeseen ja lopputuotteen välillä. Alkuperäinen rokottaminen on suoritettava käyttämällä sitä suositeltua annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulenteiksi muuntumiseen. Ainakin viisi perättäistä siirrostusta on suoritettava kohdelajin 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 virulenteiksi 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, 6.2 kohdassa esitettyjen tutkimusten lisäksi.

Varo aika on ehdotettava, ja sen riittävyyttä 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 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti jätetyille hakemuksille.

Tämä arviointi on tavallisesti suoritettava kahdessa vaiheessa.

Ensimmäinen vaihe on suoritettava kaikissa tapauksissa. Tutkijan on arvioitava tuotteen, sen vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ympäristöä altistavan mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

— kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi eläinten ryhmäkohtainen 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.

Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että tuotteella saattaa olla ympäristöä altistava vaikutus, tulee hakijan edetä toiseen vaiheeseen, jonka aikana hän arvioi tuotteen mahdollisen ekotoksisuuden. Hänen on tutkittava tuotteen ympäristöä altistavaa määrää ja kestoja 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, jotka tapauksesta riippuen, kohdistuvat immunologisiin eläinlääkkeisiin ja/tai vaikuttaviin aineisiin ja/tai aineenvaihdunnan eritteisiin on suoritettava direktiivin 67/548/ETY liitteessä V vahvistettujen menetelmien 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. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti 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 mahdollisista 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 sokkokokeena, sovelletaan 58, 59 ja 60 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 epizootisten tietojen pohjalta.
2. Laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien kokeiden on oltava vertailuvia tutkimuksia, joihin sisältyy hoitamattomia vertailueläimiä.

Yleensä käyttöoloissa suoritettavat kokeet, joihin sisältyvät hoitamattomat vertailueläimet, ilmoitetaan laboratoriokokeiden 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 rokotettavan kohdelajin jokaista ryhmää varten, käyttäen jokaista suositeltua annostelureittiä ja -tapaa. Luonnollisten ja emästä saatujen vasta-aineiden 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 alhaimman 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. LABORATORIOKOKKEET

1. Periaatteessa lääkkeen teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorio-olosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohdelajille 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 yhteenvedo julkaisuvitteineen. Minkä tahansa 7 ja 8 osassa luetellun tarkastuksen tai kokeen poisjättäminen on ilmoitettava ja perusteltava.

B. LABORATORIOKOKKEET

Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista kokeista:

1. yhteenvedo;
2. tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;

3. yksityiskohtainen koesuunnitelma, jossa esitetään menetelmät, käytetyt laitteet ja materiaali, eläinten laji, rotu tai kanta, luokka, alkuperä, tunnistet ja määrä, niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteet, joista ilmoitetaan muun muassa, olivatko ne vapaita 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 tulkinnoista. Käsittelemättömät tiedot on esitettävä taulukon muodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää esimerkiksi jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia;
6. havaittujen epätoivottujen vaikutusten 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, joita 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 muut annon jälkeen eläimillä suoritettut analyysit;
5. saivatko vertailueläimet *plaseboa* vai eivät;
6. hoidettujen ja vertailueläinten tunnistet (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 tyypit 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 epätoivottujen vaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
13. mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;

14. kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavista lääkkeistä, joita on annettu joko ennen tai yhtäaikaaisesti tutkittavan tuotteen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohdat mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;
15. saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa päätelmiin lääkkeen 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 jaksossa mainitussa yhteenvedossa, on lueteltava yksityiskohtaisesti.

—

LIITE II

A OSA

**Kumotut direktiivit ja niiden muutokset
(96 artiklassa tarkoitettut)**

Neuvoston direktiivi 81/851/ETY (EYVL L 317, 6.11.1981, s. 1)
 Neuvoston direktiivi 90/676/ETY (EYVL L 373, 31.12.1990, s. 15)
 Neuvoston direktiivi 90/677/ETY (EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26)
 Neuvoston direktiivi 92/74/ETY (EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12)
 Neuvoston direktiivi 93/40/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 31)
 Komission direktiivi 2000/37/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 25)

Neuvoston direktiivi 81/852/ETY (EYVL L 317, 6.11.1981, s. 16)
 Neuvoston direktiivi 87/20/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 34)
 Neuvoston direktiivi 92/18/ETY (EYVL L 97, 10.4.1992, s. 1)
 Neuvoston direktiivi 93/40/ETY
 Komission direktiivi 1999/104/EY (EYVL L 3, 6.1.2000, s. 18)

B OSA

**Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat
(96 artiklassa tarkoitettut)**

Direktiivi	Määräaika
81/851/ETY	9 päivä lokakuuta 1983
81/852/ETY	9 päivä lokakuuta 1983
87/20/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987
90/676/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
90/677/ETY	20 päivä maaliskuuta 1993
92/18/ETY	1 päivä huhtikuuta 1993
92/74/ETY	31 päivä joulukuuta 1993
93/40/ETY	1 päivä tammikuuta 1995
	1 päivä tammikuuta 1998 (1 artiklan 7 kohta)
1999/104/EY	1 päivä tammikuuta 2000
2000/37/EY	5 päivä joulukuuta 2001

LIITE III

VASTAAVUUSTAULUKKO

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
1 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 3 alakohta		1 artiklan 2 kohdan toinen luettelma-kohta			
1 artiklan 4 alakohta	1 artiklan 3 alakohta	1 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 5 ja 6 alakohta		1 artiklan 2 kohdan kolmas ja neljäs luettelma-kohta			
1 artiklan 7 alakohta				1 artiklan 2 kohta	
1 artiklan 8 alakohta					1 artikla
1 artiklan 9 alakohta		5 artiklan 3 kohdan 8 alakohta			
1 artiklan 10–16 alakohta		42 b artiklan 1 alakohta			
1 artiklan 17 alakohta		50 a artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
1 artiklan 18 alakohta		16 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 19 alakohta		18 artiklan 1 kohta alaviite			
2 artikla		2 artiklan 1 kohta			
3 artiklan 1 alakohdan 1 alakohta		2 artiklan 2 kohdan 1 luettelma-kohta			
3 artiklan 1 alakohdan 2 alakohta		2 artiklan 3 kohta			
3 artiklan 2 kohta				1 artiklan 3 kohta	
3 artiklan 3 ja 4 alakohta	1 artiklan 4 ja 5 alakohta ja 2 artiklan 3 kohta	1 artiklan 1 kohta			
3 artiklan 5 alakohta		2 artiklan 2 kohdan 3 luettelma-kohta			
3 artiklan 6 alakohta		1 artiklan 4 kohta			
4 artikla 1 kohta				1 artiklan 4 kohta	
4 artiklan 2 kohta		3 artikla			
5 artikla		4 artiklan 1 kohdan 1 alakohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
6 artikla		4 artiklan 2 kohdan 1 alakohta			
7 artikla		4 artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
8 artikla		4 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
9 artikla		4 artiklan 3 kohdan 1 alakohta			
10 artiklan 1 kohta ja 2 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta		4 artiklan 4 kohdan 1 ja 2 alakohta			
10 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta					2 artiklan 1 kohdan 2 alakohta
11 artikla		4 artiklan 4 kohdan 3 alakohta			
12 artiklan 1 kohta		5 artiklan 1 kohta			
12 artiklan 2 kohta		5 artiklan 2 kohta			
12 artiklan 3 kohdan a-i alakohta		5 artiklan 3 kohdan 1-9 alakohta	1 artiklan 1 alakohta		
12 artiklan 3 kohdan j alakohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 1 alakohta			
12 artiklan 3 kohdan k-n alakohdat		5 artiklan 3 kohdan 11-14 alakohta			
13 artiklan 1 kohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 2 alakohta			
13 artiklan 2 kohta			1 artiklan 2 kohta		
14 artikla		5 a artikla			
15 artiklan 1 kohta		6 artikla			
15 artiklan 2 ja 3 kohta		7 artikla			
16 artikla					6 artikla
17 artiklan 1 kohta					7 artiklan 1 kohta
17 artiklan 2 kohta					7 artiklan 3 kohta
17 artiklan 3 kohta					4 artiklan 2 kohta
18 artikla					8 artikla
19 artikla					9 artikla
20 artikla, ensimm. kohta					2 artiklan 3 kohta

20 artikla, toinen kohta					9 artikla
21 artikla		8 artikla			
22 artikla		8 a artikla			
23 artikla		9 artikla			
24 artikla		10 artikla			
25 artikla		5 b artikla			
26 artiklan 1 ja 2 kohta		12 artikla			
26 artiklan 3 kohta		15 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 1 kohta		14 artiklan 1 kohdan 1 alakohta			
27 artiklan 2 kohta		14 artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
27 artiklan 3 kohta		14 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 4 ja 5 kohta		14 artiklan 3 ja 4 kohta			
28 artikla		15 artiklan 1 kohta			
29 artikla		13 artikla			
30 artikla		11 artikla			
31 artiklan 1 kohta		16 artiklan 1 kohta			
31 artiklan 2 kohta		16 artiklan 2 kohta	2 artikla		
31 artiklan 3 kohta		16 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 1 kohta		17 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 2 kohta		17 artiklan 1 kohta			
32 artiklan 3 kohta		17 artiklan 2 kohta			
32 artiklan 4 kohta		17 artiklan 4 kohta			
33 artikla		18 artikla			
34 artikla		19 artikla			
35 artikla		20 artikla			
36 artikla		21 artikla			
37 artikla		22 artiklan 1 kohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
38 artikla		22 artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
39 artikla		23 artikla			
40 artikla		23 a artikla			
41 artikla		23 b artikla			
42 artikla		23 c artikla			
43 artikla		22 artiklan 5 kohta			
44 artikla		24 artikla			
45 artikla		25 artikla			
46 artikla		26 artikla			
47 artikla		28 artiklan 1 kohta			
48 artikla		28 artiklan 2 kohta			
49 artikla		28 artiklan 3 kohta			
50 artikla		27 artikla			
51 artikla		27 a artikla			
52 artikla		29 artikla			
53 artikla		31 artikla			
54 artikla		32 artikla			
55 artiklan 1 kohta		30 artiklan 1 kohdan 1 ja 2 alakohta			
55 artiklan 2 kohta		30 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
55 artiklan 3 kohta		30 artiklan 2 kohta			
56 artikla		33 artikla			
57 artikla					3 artikla
58 artiklan 1–3 kohta		43 artikla			
58 artiklan 4 kohta		47 artikla			
59 artiklan 1 kohta		44 artikla			
59 artiklan 2 kohta		45 artikla			

59 artiklan 3 kohta		47 artikla			
60 artikla		46 artikla			
61 artiklan 1 kohta		48 artiklan 1 kohta			
61 artiklan 2 kohta		48 artiklan 2 kohta			
61 artiklan 3 kohta		48 artiklan 3 kohta			
62 artikla		49 artiklan 1 kohta			
63 artikla		50 artikla			
64 artiklan 1 kohta					2 artiklan 2 kohta
64 artiklan 2 kohta					7 artiklan 2 kohta
65 artiklan 1 kohta		50 a artiklan 1 kohdan 1 ja 3 alakohta			
65 artiklan 2, 3 ja 4 kohta		50 a artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
66 artikla		50 b artikla			
67 artikla		4 artiklan 3 kohdan 3 alakohta			
68 artikla		1 artiklan 5 kohta			
69 artikla		50 c artikla			
70 artikla		4 artiklan 5 kohta			
71 artikla				4 artikla	
72 artikla		42 e artikla			
73 artikla		42 a artikla			
74 artikla		42 c artikla			
75 artikla		42 d artikla			
76 artikla		42 f artikla			
77 artiklan 1 kohta		42 g artikla			
77 artiklan 2 kohta		42 b artiklan 2 alakohta			
78 artikla		42 h artikla			
79 artikla		42 i artikla			
80 artiklan 1 kohta		34 artiklan 1 ja 2 kohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
80 artiklan 2 kohta				3 artiklan 1 kohta	
80 artiklan 3 kohta		34 artiklan 3 kohta			
81 artiklan 1 kohta		35 artikla			
81 artiklan 2 kohta				3 artiklan 2 kohta	
82 artikla				3 artiklan 3 kohta	
83 artikla		36 artikla			
84 artikla		37 artikla			
85 artikla		38 artikla			
86 artikla					4 artiklan 1 kohta
87 artikla		38 a artikla			
88 artikla			2 a artikla		
89 artikla		42 j artikla	2 b artikla		
90 artikla		39 artikla			
91 artikla		42 artikla			
92 artikla					5 artikla
93 artikla		24 a artikla			
94 artikla		40 ja 41 artikla, 49 artiklan 2 alakohta			
95 artikla		4 artiklan 2 kohdan 2 alakohta			
96 artikla	—	—	—	—	—
97 artikla	—	—	—	—	—
98 artikla	—	—	—	—	—
liite I			liite		
liite II	—	—	—	—	—
liite III	—	—	—	—	—