

# Euroopan yhteisöjen virallinen lehti

ISSN 1024-3038

L 311

44. vuosikerta

28. päivänä marraskuuta 2001

Suomenkielinen laitos

## Lainsäädäntö

---

Sisältö

I Säädökset, jotka on julkaistava

- ★ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/82/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä ..... 1
- ★ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä .... 67

Hinta: 24,50 EUR

**FI**

Säädökset, joiden otsikot on painettu lihalla kirjasintyyppillä, ovat maatalouspolitiikan alaan kuuluvia juoksevien asioiden hoitoon liittyviä säädöksiä, joiden voimassaoloaika on yleensä rajoitettu.

Kaikkien muiden säädösten otsikot on painettu lihavalla kirjasintyyppillä ja merkitty tähdellä.

## 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 <sup>(1)</sup>,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua menettelyä <sup>(2)</sup>

sekä katsovat seuraavaa:

(1) Eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annettua neuvoston direktiiviä 81/851/ETY <sup>(3)</sup>, 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 <sup>(4)</sup>, 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 <sup>(5)</sup> 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 <sup>(6)</sup> on muutettu useita kertoja huomattavilta osin. Sen vuoksi olisi selkeyden ja järjestyksen takia kodifioitava mainitut direktiivit.

<sup>(1)</sup> EYVL C 75, 15.3.2000, s. 11.

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

<sup>(3)</sup> 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).

<sup>(4)</sup> 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).

<sup>(5)</sup> EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26.

<sup>(6)</sup> EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12.

(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 <sup>(7)</sup> 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-

<sup>(7)</sup> 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 jalkimmäisen 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 tarkoitettujen 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 viejämässa, 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 <sup>(1)</sup> mukaisesti.
- (36) Kansanterveyden paremman suojelemisen vuoksi on tarpeen täsmentää, että ihmisten käyttöön tarkoitettujen elintarvikkeiden ei saa olla peräisin kliinisiin eläinlääkkeisiin 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 <sup>(2)</sup> mukaisesti.
- (37) Komission olisi saatava toimivalta muuttaa liitettä I sen mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen.

<sup>(1)</sup> EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

<sup>(2)</sup> 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 edelleenkäsittelyä.

#### 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 lääkerahun valmistusta.

#### 6. 'Lääkerehulla':

kaikkia eläinlääkkeen tai -lääkkeiden ja rehun tai rehujen sekoituksia, jotka ovat markkinoille saattamista varten valmiiksi valmistettuja ja tarkoitettu eläimille syötettäväksi ilman edelleenkäsittelyä, 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. 'Epätoivotulla 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. 'Epätoivotulla 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 <sup>(1)</sup> 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,

5. radioaktiivisiin isotooppeihin perustuviin eläinlääkkeisiin;

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

6. rehujen lisäaineista 23 päivänä marraskuuta 1970 annetussa neuvoston direktiivissä 70/524/ETY <sup>(2)</sup> 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.

<sup>(1)</sup> EYVL L 92, 7.4.1990, s. 42.

<sup>(2)</sup> 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, kirjekyyhkyksille, 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 eläimille, 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<sup>(1)</sup> 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.

(<sup>1</sup>) 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

Eläinlääkäriin 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 kirjapito 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-aika;
- 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 rutiinianalysimenetelmät, 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 yhteenvedon 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<sup>(1)</sup> 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. kelpoisuusajaksi, 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.

<sup>(1)</sup> 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 suosittelvat 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 rekisteröidyltÄ 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 patogeenisia 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 pyydettyÄ 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 säädetyjä 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 pakkauselosteessa, 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:

- lisätutkimusten 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 terapeuttista 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;

d) 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;

e) 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 ponnisteltava 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 eriviisiä 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 määräaika 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 määräaika, 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 liittyy 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 kuitenkin 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, osinjakamiseen taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamiseen, jos nämä toimet suoritetaan 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 tarkoitettua luvasta.

#### 45 artikla

Saadakseen valmistuslupan 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 valmistuslupan 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 valmistuslupan myöntä-

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

#### 48 artikla

Jos valmistuslupan 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

Valmistuslupan 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 tapauksissa 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 tunnustetun 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 riittävästä 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 kolmannesta 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 viranomainen 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 luettelo 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) eläinlääkärin 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) eläinlääkärin 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<sup>(1)</sup> 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.

<sup>(1)</sup> 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 varotoimen 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 suoritettavat 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 valmistajien 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 valmistajien 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 kertomusten 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 mielipideeroista, 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 muutoksenhauulle.

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

#### 95 artikla

Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaiset ihmisten käyttöön tarkoitetut 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<sup>(1)</sup> mukaisesti.

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

<sup>(1)</sup> 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 pätevydestä, 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 liittää 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<sup>(1)</sup> 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,

<sup>(1)</sup> 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 synonyymeilla;
- b) aineen kuvaukseen, joka on samanlaisessa muodossa kuin *Euroopan farmakopeassa*, on tarvittaessa liitettävä kaikki tarpeelliset perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta, ja siinä on oltava asianmukainen kuvaus synteettisestä valmistusmenetelmästä. Niiden 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 <sup>(1)</sup>.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta yksinomaan liuoksina käytettäviin aineisiin.

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

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat 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.

<sup>(1)</sup> 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 soveltuvissa 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  $\pm 5$  prosenttia valmistushetkellä.

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

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

Biologisen aktiivisuuden koe *in vivo* tai *in vitro* on pakollista silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävää tietoa tuotteen laadusta. 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 liitteessä 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 kesto-aika, suositellut säilytysolosuhteet ja vaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

Jos lääkeruhujen valmistukseen on käytetty premiksejä, niistä suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti valmistetuista lääkeruhuista on ilmoitettava kesto-aika.

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<sup>(1)</sup> ja hyvän laboratoriokäytännön (HLK) tarkastamisesta ja todentamisesta 9 päivänä kesäkuuta 1988 annetulla neuvoston direktiivillä 88/320/ETY<sup>(2)</sup> 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.

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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 ennakkoimaan:

- 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 kestettävä 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 annostasoa 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-jälkeläisen imetykseen, kasvuun ja kehitykseen hedelmöityksestä sukukypsytyteen ja F2-jälkeläisen 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<sup>(1)</sup> liitteessä V vahvistettujen menetelmien mukaisesti, tai jos menetelmät eivät riittävästi kata tutkimuksen loppupistettä, muiden kansainvälisesti tunnustettujen menetelmien mukaisesti, jotka koskevat eläinlääkettä ja/tai vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) ja/tai eritettyjä metaboliitteja, tapauksen mukaan. Kokeiden määrä ja valitut koetyypit sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

## II 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,

<sup>(1)</sup> 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 hake-musaineiston 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 suositelluissa 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 jäyvät 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 pitoisuusrajojen 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 ilmaistava 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 lisäajinä 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 laumatapauksesta.

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 kestoä ja 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 analyttisiä tuloksia; lähtöaineen jokaisen erän puhtauden osoittamiseksi suoritettavista kokeista on esitettävä lyhyt kuvaus,
- kaikki erityiset varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on annettava.

## D. 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 annosyksiköistä.

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 esitetulle 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 esitetyistä turvallisuuskokeista.

**5. Immunologisten toimintojen tutkiminen**

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

**6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille****6.1. Rokotekannan leviäminen**

Rokotekannan leviäminen rokotetuista kohde-eläimistä 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 edellytetyjen 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 laboratorion kokeiden 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 julkaisuviitteineen. 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	—	—	—	—	—

## EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/83/EY,

annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,

## ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä 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 <sup>(1)</sup>,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua menettelyä <sup>(2)</sup>,

sekä katsovat seuraavaa:

(1) Lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 26 päivänä tammikuuta 1965 annettua neuvoston direktiiviä 65/65/ETY <sup>(3)</sup>, lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annettua neuvoston direktiiviä 75/318/ETY <sup>(4)</sup>, lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annettua neuvoston direktiiviä 75/319/ETY <sup>(5)</sup>, direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja rokotteita, toksineja tai seerumeja ja allergeeneja sisältäviä immunologisia lääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/342/ETY <sup>(6)</sup>, direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja radiofarmaseuttisia valmisteita koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/343/ETY <sup>(7)</sup>, lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevia lääkkeitä koskevista erityissäännöksistä 14 päivänä kesäkuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/381/ETY <sup>(8)</sup>, ihmisille tarkoitettujen lää-

keiden tukkukaupasta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/25/ETY <sup>(9)</sup>, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden luovutusluokittelusta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/26/ETY <sup>(10)</sup>, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkinnöistä ja pakkausselosteista 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/27/ETY <sup>(11)</sup>, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden mainonnasta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/28/ETY <sup>(12)</sup> ja lääkkeitä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja homeopaattisia lääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 22 päivänä syyskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/73/ETY <sup>(13)</sup> on muutettu useita kertoja ja huomattavilta osin. Tämän takia olisi selkeyden ja järjeistämisen vuoksi kodifioitava mainitut direktiivit saattamalla ne yhtenäiseksi tekstiksi.

- (2) Lääkkeiden tuotantoa, jakelua ja käyttöä koskevien säännösten ensisijaisena tarkoituksena on oltava kansanterveyden turvaaminen.
- (3) Tämä päämäärä on kuitenkin saavutettava keinoilla, jotka eivät estä lääketeollisuuden tai lääkekaupan kehittymistä yhteisössä.
- (4) Lääkkeitä koskevien kansallisten säännösten väliset erot, lukuun ottamatta elintarvikkeisiin, eläinten rehuihin tai hygieniatuotteisiin kuuluvia aineita tai aineiden seoksia koskevia säännöksiä, muodostavat esteen yhteisön sisäiselle lääkekaupalle. Tällaiset erot vaikuttavat suoraan sisämarkkinoiden toimintaan.
- (5) On tärkeää poistaa tämän vuoksi nämä esteet; ja siksi asiaan liittyvien säännösten lähentäminen on tarpeen.
- (6) Jäljellä olevien erojen vähentämiseksi tulisi lääkkeiden valvontaa koskevat säännökset määrittää ja määritellä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten vastuulla olevat tehtävät, jotta varmistetaan lainsäädäntöön perustuvien vaatimusten noudattaminen.

<sup>(1)</sup> EYVL C 368, 20.12.1999, s. 3.

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

<sup>(3)</sup> EYVL 22, 9.2.1965, s. 369/65. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/39/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22).

<sup>(4)</sup> EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/83/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 9).

<sup>(5)</sup> EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/38/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 28).

<sup>(6)</sup> EYVL L 142, 25.5.1989, s. 14.

<sup>(7)</sup> EYVL L 142, 25.5.1989, s. 16.

<sup>(8)</sup> EYVL L 181, 28.6.1989, s. 44.

<sup>(9)</sup> EYVL L 113, 30.4.1992, s. 1.

<sup>(10)</sup> EYVL L 113, 30.4.1992, s. 5.

<sup>(11)</sup> EYVL L 113, 30.4.1992, s. 8.

<sup>(12)</sup> EYVL L 113, 30.4.1992, s. 13.

<sup>(13)</sup> EYVL L 297, 13.10.1992, s. 8.

- (7) Käsitteet haitallisuus ja terapeuttinen teho voidaan arvioida vain suhteessa toisiinsa ja niillä voi olla vain suhteellinen merkitys riippuen tieteellisen tietämyksen kehityksestä ja lääkkeen aiotusta käyttötarkoituksesta. Ilmoitusten ja asiakirjojen, jotka on liitettävä markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen, on osoitettava, että tehokkuudesta seuraava hyöty on merkittävämpi kuin mahdolliset riskit.
- (8) Lääkkeillä suoritettavia kokeita ja tutkimuksia varten tarjotut standardit ja tutkimussuunnitelmat ovat tehokas keino niiden valvonnassa ja siten kansanterveyden turvaamisessa ja voivat helpottaa näiden valmisteiden liikkumista vahvistamalla yhdenmukaiset kokeisiin ja tutkimuksiin, valmistesiakirjojen laatimiseen ja hakemusten arviointiin soveltuvat säännöt.
- (9) Kokemus on osoittanut, että on järkevää säätää tarkemmin niistä tapauksista, joissa toksikologisten, farmakologisten tai kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse esittää luvan saamiseksi sellaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, joka on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin jo luvan saanut lääke, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan.
- (10) Yleisen edun vuoksi ei kuitenkaan ole perusteltua tehdä uusintatutkimuksia ilman painavia syitä ihmisillä tai eläimillä.
- (11) Samojen standardien ja tutkimussuunnitelmien omaksuminen jäsenvaltioissa mahdollistaa sen, että toimivaltaiset viranomaiset päätyvät ratkaisuihinsa yhdenmukaisten tutkimusten pohjalta ja yhdenmukaisin arviointiperustein, ja auttaa sen vuoksi välttämään arviointieroja.
- (12) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelystä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta 22 päivänä heinäkuuta 1993 annetulla neuvoston asetuksella (ETY) N:o 2309/93 <sup>(1)</sup> säädettyä yhteisön keskitettyä luvanantomenettelyä, muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi tunnustettava toisen toimivaltaisen viranomaisen myöntämä lupa saattaa lääke markkinoille jäsenvaltiossa, ellei niillä ole painavia syitä olettaa, että kyseisen lääkkeen salliminen voi aiheuttaa kansanterveydellisen vaaran. Jäsenvaltioiden ollessa eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja tehosta Euroopan lääkearviointiviraston yhteydessä toimivan lääkevalmistekomitean olisi arvioitava kysymys tieteellisesti yhteisön tasolla tehdäkseen yhteisen, asianomaisia jäsenvaltioita velvoittavan päätöksen kaikista riidanalaisista kohdista. Tämä päätös olisi toteutettava nopeaa menettelyä noudattaen, johon sisältyy komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.
- (13) Tätä tarkoitusta varten tulisi perustaa lääkevalmistekomitea, joka kuuluisi asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustetun Euroopan lääkearviointiviraston toimivaltaan.
- (14) Tämä direktiivi on tärkeä askel kohti lääkkeiden vapaata liikkuvuutta koskevan tavoitteen saavuttamista. Uudet toimenpiteet voivat kuitenkin osoittautua lääkkeiden vapaata liikkumista koskevien jäljellä olevien esteiden poistamisen kannalta välttämättömiksi, ottaen huomioon erityisesti edellä mainitussa lääkevalmistekomiteassa saatu kokemus.
- (15) Kansanterveyden paremman suojelun vuoksi ja jotta vällettäisiin ponnistelujen tarpeeton toistaminen lääkkeiden markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia tutkittaessa, jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista sallimaansa lääkettä koskevat arviointikertomukset ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava lykätä lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen tutkimista, silloin kun lääkettä jo tutkitaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, tarkoituksena tunnustaa jälkimmäisen jäsenvaltion tekemä päätös.
- (16) Sisämarkkinoiden toteuttamisen seurauksena kolmasista maista maahantuotujen lääkkeiden laadun takaamiseksi tehtävistä erityistarkastuksista ei myönnetä vapautusta, ellei aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan tarpeellisten tarkastusten suorittaminen viejämaassa, ole sovittu yhteisön kanssa.
- (17) On tarpeen hyväksyä immunologisia, homeopaattisia, radioaktiivisiin isotooppeihin perustuvia kuten myös ihmisvereen tai -veriplasmaan perustuvia lääkkeitä koskevat erityiset säännökset.
- (18) Kaikissa radiofarmaseuttisia valmisteita koskevissa säännöksissä on otettava huomioon lääketieteellistä tutkimusta tai hoitoa läpikäyvien henkilöiden säteilynsuojauksen perustoimenpiteistä 3 päivänä syyskuuta 1984 annetun neuvoston direktiivin 84/466/Euratom <sup>(2)</sup> säännökset. Yleisön ja työntekijöiden terveyden turvaamisen perusturvallisuusstandardeista ionisoivan säteilyn vaaroja vastaan annettujen direktiivien muuttamisesta 15 päi-

<sup>(1)</sup> EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on muutettuna komission asetuksella (EY) N:o 649/98 (EYVL L 88, 24.3.1998, s. 7).

<sup>(2)</sup> EYVL L 265, 5.10.1984, s. 1. Direktiivi kumotaan 13 päivästä toukokuuta 2000 alkaen direktiivillä 97/43/Euratom (EYVL L 180, 9.7.1997, s. 22).

- vänä heinäkuuta 1980 annettu neuvoston direktiivi 80/836/Euratom <sup>(1)</sup> tulisi myös ottaa huomioon, sillä sen tavoitteena on ehkäistä työntekijöiden ja potilaiden altistumista liiallisille tai tarpeettoman suurille määrille ionisoivaa säteilyä, ja erityisesti sen 5 artiklan c alakohta, jossa edellytetään radioaktiivisten aineiden lääkkeisiin lisäämistä varten sekä tällaisten lääkkeiden maahantuontia varten ennalta annettua lupaa.
- (19) Yhteisö tukee täydellisesti Euroopan neuvoston pyrkiä vapaaehtoisen, maksuttoman verenluovutuksen edistämiseksi, omavaraisuuden saavuttamiseksi verivalmistehuollossa kaikkialla yhteisössä ja eettisten periaatteiden kunnioittamisen varmistamiseksi ihmisestä peräisin olevien terapeuttisten aineiden kaupassa.
- (20) Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon takaamiseksi tarkoitettuja säännöksiä on sovellettava samalla tavoin sekä julkisissa että yksityisissä laitoksissa ja kolmansista maista tuotuun vereen ja plasmaan.
- (21) Ottaen huomioon homeopaattisten lääkkeiden erityisluonteen, kuten niiden sisältämien vaikuttavien ainesosien erittäin alhaiset pitoisuudet ja vaikeudet soveltaa niihin klinisiin tutkimuksiin liittyviä tavanomaisia tilastollisia menetelmiä, on toivottavaa säätää erityisestä yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä niille homeopaattisille lääkkeille, jotka saatetaan markkinoille ilman lääkemuodossa esitettyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia ja annostuksella, joka ei aiheuta vaaraa potilaalle.
- (22) Virallisessa farmakopeassa kuvattuja ja homeopaattisella menetelmällä valmistettuja antroposofisia lääkkeitä on käsiteltävä rekisteröinnin ja myyntiluvan osalta samalla tavoin kuin homeopaattisia lääkkeitä.
- (23) Ensimmäisessä on toivottavaa antaa homeopaattisten lääkkeiden käyttäjille hyvin selkeät tiedot niiden homeopaattisesta luonteesta sekä riittävät takeet niiden laadusta ja vaarattomuudesta.
- (24) Homeopaattisten lääkkeiden valmistusta, valvontaa ja tarkastusta koskevat säännökset on yhdenmukaistettava, jotta tehtäisiin mahdolliseksi turvallisten ja hyvinlaatuisien lääkkeiden liikkuminen kaikkialla yhteisössä.
- (25) Lääkkeiden myyntilupaa säänteleviä tavallisia säännöksiä on sovellettava homeopaattisiin lääkkeisiin, joita pidetään kaupan terapeuttisiin käyttötarkoituksin varustettuna tai muodossa, josta voi aiheutua vaaraa, jota täytyy punnita suhteessa haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen. Erityisesti niiden jäsenvaltioiden, joissa on homeopaattinen perinne, tulisi voida soveltaa erityisiä säännöksiä näiden lääkkeiden turvallisuuden ja tehon osoittamiseen tarkoitettujen testien ja tutkimusten tulosten arviointiin, edellyttäen, että ne ilmoittavat niistä komissiolle.
- (26) Lääkkeiden liikkuvuuden helpottamiseksi ja sen välttämiseksi, että jo yhdessä jäsenmaassa suoritettujen tarkastukset toistetaan toisessa jäsenvaltiossa, tulisi laatia vähimmäisvaatimukset valmistukselle, kolmansista maista tapahtuvalle tuonnille ja näihin liittyvien lupien myöntämiselle.
- (27) Jäsenvaltioissa tulisi varmistaa, että lääkkeiden valmistuksen valvonnasta ja valmisteiden tarkastuksesta huolehtii henkilö, joka täyttää vähimmäiskelpoisuusvaatimukset.
- (28) Ennen kuin voidaan myöntää lupa saattaa immunologinen tai ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin oleva lääke markkinoille, on valmistajan osoitettava, että hän kykenee jatkuvasti varmistamaan valmistuserien yhdenmukaisuuden. Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden ollessa kyseessä hänen on lisäksi osoitettava, sikäli kun se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, se, ettei ominaisia viruskontaminaatioita esiinny.
- (29) Lääkkeiden julkista luovutusta koskevat edellytykset olisi yhdenmukaistettava.
- (30) Yhteisössä liikkuvilla henkilöillä on oikeus kuljettaa mukanaan kohtuullinen määrä henkilökohtaiseen käyttöön laillisesti hankkimiaan lääkkeitä. Yhdessä jäsenvaltiossa asuvalla henkilöllä on oltava myös mahdollisuus vastaanottaa toisesta jäsenvaltiosta kohtuullinen määrä henkilökohtaiseen käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä.
- (31) Lisäksi asetuksen (ETY) N:o 2309/93 mukaan tietyiltä lääkkeiltä edellytetään yhteisön markkinoille saattamista koskeva lupa. Tässä yhteydessä on yhteisön markkinoille saattamista koskevan luvan kattamille lääkkeille vahvistettava luovutusluokittelu. Sen vuoksi on tärkeää vahvistaa perusteet, joiden perusteella yhteisön päätökset tehdään.
- (32) Ensiksi on tarpeen yhdenmukaistaa lääkkeiden luovutusluokitteluun yhteisössä tai asianomaisessa jäsenmaassa sovellettavat peruseriaatteen ottamalla lähtökohdaksi Euroopan neuvoston jo hyväksymät periaatteet sekä Yhdistyneissä kansakunnissa tehdyn huumausaineita ja psykotrooppisia aineita koskevan yhdenmukaistamistyön.

<sup>(1)</sup> EYVL L 246, 17.9.1980, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 84/467/Euratom (EYVL L 265, 5.10.1984, s. 4). Direktiivi kumotaan 13 päivästä toukokuuta 2000 alkaen direktiivillä 96/29/Euratom (EYVL L 314, 4.12.1996, s. 20).

- (33) Lääkkeiden luovutusluokittelua koskevat säännökset eivät vaikuta kansallisiin sosiaaliturvajärjestelmiin, jotka koskevat lääkemääräyksellä saatavien lääkkeiden korvaamista tai maksamista.
- (34) Monet ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tukkukauppaan liittyvät toiminnot voivat samanaikaisesti koskea useita jäsenvaltioita.
- (35) On tarpeen valvoa lääkkeiden koko jakeluketjua, lääkkeiden valmistuksesta tai yhteisöön tuonnista aina yleiseen jakeluun asti, jotta niiden varastoiminen, kuljettaminen ja käsitteleminen asianmukaisissa olosuhteissa varmistetaan. Tätä tarkoitusta varten hyväksyttävät vaatimukset tulevat huomattavasti helpottamaan virheellisten valmisteiden poistamista markkinoilta ja mahdollistamaan tehokkaamman toiminnan väärennettyjä valmisteita vastaan.
- (36) Kaikilla lääkkeiden tukkukauppaan osallistuvilla henkilöillä olisi oltava erityinen lupa, jonka hankkimisesta olisi kuitenkin vapautettava proviisorit ja henkilöt, joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun ja jotka pitäytyvät tähän toimintaan. Koko lääkkeiden jakeluketjun valvomiseksi on kuitenkin välttämätöntä, että proviisorit ja henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden yleiseen jakeluun, pitävät vastaanotetut toimitukset osoittavaa kirjanpitoa.
- (37) Luvan myöntämiselle on asetettava tiettyjä olennaisia edellytyksiä ja asianomaisen jäsenvaltion tehtävä on varmistaa niiden täyttyminen. Jokaisen jäsenvaltion on tunnustettava toisten jäsenvaltioiden myöntämät luvat.
- (38) Tiettyjä jäsenvaltioita asettavat tiettyjä yhteiskunnallisia velvollisuuksia tukkukauppiaille, jotka toimittavat lääkkeitä proviisoreille ja henkilöille, joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun. Näiden jäsenvaltioiden on edelleen voitava asettaa näitä velvollisuuksia alueelleen sijoittautuneille tukkukauppiaille ja myös muiden jäsenvaltioiden tukkukauppiaille, jos ne eivät aseta ankarampia velvollisuuksia kuin mitä ne asettavat omille tukkukauppiailleen ja jos velvollisuuksia voidaan pitää perusteltuina kansanterveyden turvaamisen perusteella ja jos ne ovat suhteuttuja turvaamisen tavoitteisiin.
- (39) On täsmennettävä ne yksityiskohtaiset säännöt, joiden mukaisesti merkinnät ja pakkausseloste on laadittava.
- (40) Potilaille annettavaa tietoa koskevien säännösten olisi varmistettava kuluttajansuojan korkea taso, jotta lääkkeitä käytettäisiin oikein täydellisen ja ymmärrettävän tiedon perusteella.
- (41) Lääkkeiden, joiden merkinnät ja pakkausselosteet ovat tämän direktiivin mukaisia, markkinoille saattamista ei saa kieltää tai estää merkintöihin tai pakkausselosteihin liittyvistä syistä.
- (42) Tämä direktiivi ei saa estää harhaanjohtavaa mainontaa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 10 päivänä syyskuuta 1984 annetun neuvoston direktiivin 84/450/ETY<sup>(1)</sup> mukaisten toimenpiteiden soveltamista.
- (43) Kaikki jäsenvaltiot ovat myös hyväksyneet erityisiä lääkkeiden mainontaa koskevia lisätoimenpiteitä. Näiden toimenpiteiden välillä on eroja, joilla on vaikutusta sisämarkkinoiden toimintaan, sillä yhdessä jäsenvaltiossa levitettyllä mainonnalla on todennäköisesti vaikutuksia muissa jäsenvaltioissa.
- (44) Televisiotoimintaa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten yhteensovittamisesta 3 päivänä lokakuuta 1989 annetussa neuvoston direktiivissä 89/552/ETY kielletään sellaisten lääkkeiden televisiomainonta<sup>(2)</sup> jotka ovat saatavissa ainoastaan lääkärin määräyksestä siinä jäsenvaltiossa, jonka lainkäyttövaltaan televisiotoiminnan harjoittaja kuuluu. Tätä periaatetta olisi sovellettava yleisesti ulottamalla se muihin tiedotusvälineisiin.
- (45) Ilman lääkemääräystä saatavien lääkkeiden liiallinen ja harkitsematon yleinen mainonta voisi vaikuttaa kansanterveyteen. Tämän mainonnan, silloin kun se on sallittua, olisi sen vuoksi täytettävä tietyt olennaiset edellytykset, jotka olisi määriteltävä.
- (46) Lisäksi ilmaisnäytteiden yleinen jakelu myynnin edistämiseksi on kiellettävä.
- (47) Lääkkeiden mainostaminen henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa niitä, vaikuttaa osaltaan tällaisten henkilöiden saatavilla oleviin tietoihin. Tämän mainonnan olisi kuitenkin oltava tarkkojen edellytysten ja tehokkaan valvonnan alaisista, miltä osin voidaan viitata erityisesti Euroopan neuvostossa tehtyyn työhön.
- (48) Lääkemainonnan olisi oltava riittävän ja tehokkaan valvonnan alaisista. Tässä suhteessa voidaan viitata neuvoston direktiivissä 84/450/ETY käyttöön otettuihin valvontajärjestelmiin.
- (49) Lääke-esittelijöillä on tärkeä tehtävä lääkkeiden myynnin edistämässä. Sen vuoksi heille olisi asetettava tiettyjä velvollisuuksia, erityisesti velvollisuus antaa yhteenveto valmisteen ominaisuuksista henkilöille, jonka luona he käyvät.

(<sup>1</sup>) EYVL L 250, 19.9.1984, s. 17. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 97/55/EY (EYVL L 290, 23.10.1997, s. 18).

(<sup>2</sup>) EYVL L 298, 17.10.1989, s. 23. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 97/36/EY (EYVL L 202, 30.7.1997, s. 60).

- (50) Lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden on voitava suorittaa nämä tehtävät puolueettomasti, ilman että heihin vaikutetaan suoran tai välillisen taloudellisen kannustimin.
- (51) Tietyin rajoitetuin edellytyksin olisi voitava toimittaa lääkkeiden ilmaisanäytteitä henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa lääkkeitä, niin että he voisivat tutustua uusiin lääkkeisiin ja hankkia kokemusta niiden käytöstä.
- (52) Lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuilla henkilöillä on oltava käytettävissään puolueettomia, asiallisia tietolähteitä markkinoilla olevista lääkkeistä; jäsenvaltioiden on kuitenkin toteutettava tämän varmistamiseksi kaikki tarpeelliset toimenpiteet oman erityisen tilanteensa mukaisesti.
- (53) Jokaisen lääkkeitä valmistavan tai maahantuovan yrityksen olisi perustettava järjestelmä sen varmistamiseksi, että kaikki lääkkeestä annetut tiedot ovat hyväksytyjen käyttöehtojen mukaisia.
- (54) Jotta voitaisiin taata käytössä olevien lääkkeiden jatkuva turvallisuus, on varmistettava, että yhteisössä käytössä olevia lääkevalvontajärjestelmiä mukautetaan jatkuvasti tieteen ja tekniikan kehitykseen.
- (55) On otettava huomioon muutokset, joita aiheutuu määritelmien, terminologian ja teknologian kehittämisen kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta lääkevalvonnan alalla.
- (56) Yhteisössä markkinoille saatettavien lääkkeiden epätoivottuja vaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisten verkkojen avulla, minkä pitäisi mahdollistaa se, että toimivaltaiset viranomaiset saavat tiedot käyttöönsä samanaikaisesti.
- (57) On yhteisön edun mukaista varmistaa, että keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden lääkevalvontajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.
- (58) Markkinoille saattamista koskevien lupien haltijoiden olisi vastattava aktiivisesti markkinoille saattamiensa lääkkeiden jatkuvasta lääkevalvonnasta.
- (59) Tämän direktiivin täytäntöönpanemiseksi tarvittavista toimenpiteistä olisi päätettävä menettelystä komissiolle siirrettyä täytäntöönpanovaltaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY<sup>(1)</sup> mukaisesti.

- (60) Komission olisi saatava toimivalta mukauttaa tarvittaessa liite I tieteen ja tekniikan kehitykseen.
- (61) Tämä direktiivi ei vaikuta jäsenvaltioiden velvoitteisiin, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä,

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. 'Lääkkeellä':

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

Kaikki aineet tai aineiden yhdistelmät, joita voidaan antaa ihmiselle sairauden synn selvittämiseksi taikka elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi ihmisessä, katsotaan myös lääkkeeksi.

3. '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 ja niin edelleen;

— kemiallinen, esimerkiksi

alkuaine, luonnossa esiintyvä kemiallinen aine sekä kemiallisella muuntamisella ja synteeseillä saatu kemiallinen yhdiste.

(<sup>1</sup>) EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.



4. *'Immunologisella lääkkeellä':*

kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät rokotteita, toksiineja, seerumeja tai allergeenivalmisteita:

- a) rokotteet, toksiinit ja seerumit kattavat erityisesti
  - i) aktiivisen immunitetin aikaansaamiseksi käytettävät aineet, kuten kolerarokote, BCG, poliorokote, isorokkorokote;
  - ii) immunitetitilan tutkimiseen käytettävät aineet, mukaan lukien erityisesti tuberkuliiniin ja tuberkuliini PPD:n, toksiinit Schickin ja Dickin kokeisiin, bruselliiniin;
  - iii) passiivisen immunitetin aikaansaamiseksi käytettävät aineet, kuten difteria-antitoksiini, isorokko-vasta-aiheglobuliini, antilymfosyyttinen globuliini.
- b) allergeenivalmisteita ovat kaikki lääkkeet, jotka on tarkoitettu allergisoivaa ainetta vastaan esiintyvän spesifisen hankitun immuunivasteen muutoksen toteamiseksi tai aikaansaamiseksi.

5. *'Homeopaattisella lääkkeellä':*

kaikkia lääkkeitä, 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 lääke voi sisältää myös useita ainesosia.

6. *'Radiofarmaseuttisella lääkkeellä':*

kaikkia lääkkeitä, jotka käyttövalmiina sisältävät yhtä tai useampaa radionuklidia (radioisotooppia) lääkkeelliseen tarkoitukseen käytettäväksi.

7. *'Radionuklidien generaattorilla':*

kaikkia järjestelmiä, jotka sisältävät kiinteän emoradionuklidin, josta tuotetaan tytärradionuklidi, joka saadaan eluomalla tai muulla menetelmällä ja käytetään radiofarmaseuttisessa valmisteessa.

8. *'Radionuklidien valmistussarjalla':*

kaikkia valmisteita, jotka tulee muodostaa tai yhdistää radionuklidien kanssa lopullisessa radiofarmaseuttisessa lääkkeessä, yleensä juuri ennen sen antamista.

9. *'Radionuklidien esiasteella':*

kaikkia muita toisten aineiden radioleimausta, juuri ennen niiden antamista, varten tuotettuja radionuklideja.

10. *'Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevilla lääkkeillä':*

veren osiin perustuviin lääkkeisiin, jotka on valmistettu teollisesti julkisessa tai yksityisessä laitoksessa; näihin valmisteisiin kuuluvat erityisesti ihmisestä peräisin olevat albumiini, hyytymistekijät ja immunoglobuliinit.

11. *'Epätoivotulla vaikutuksella':*

sellaista lääkkeen aiheuttamaa haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy ihmisillä sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnosointiin tai hoitoon tai fysiologisen toiminnan palauttamiseen, korjaamiseen tai muuntamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä.

12. *'Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella':*

kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativaa, jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta taikka synnynnäistä anomaalia/epämuodostumaa.

13. *'Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella':*

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

14. *'Säännöllisillä turvallisuuskatsauksilla':*

säännöllisiä katsauksia, jotka sisältävät 104 artiklassa tarkoitettut tiedot.

15. *'Luvan saamisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella':*

markkinoille saattamista koskevan luvan edellytysten mukaisesti suoritettavaa farmakologis-epidemiologista tai kliinistä tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa tai ilmaista määrällisesti luvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara.

16. *Lääkkeen 'väärinkäytöllä':*

Säännöllistä tai satunnaista lääkkeiden tarkoituksellista liikakäyttöä, jolla on haitallisia fyysisiä tai psykologisia vaikutuksia.

## 17. 'Lääkkeiden tukkukaupalla':

kaikkia toimintoja, jotka muodostuvat lääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai maastavien nistä, lukuun ottamatta lääkkeiden yleistä jakelua; nämä toiminnot suoritetaan valmistajien tai niiden varastonpitäjien, maahantuojien, muiden tukkukauppiaiden tai proviisoreiden ja muiden henkilöiden kanssa, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa.

## 18. 'Yhteiskunnallisella velvollisuudella':

tukkukauppiaille asetettua velvollisuutta taata pysyvästi riittävä lääkevalikoima erityisen maantieteellisesti määritellyn alueen tarpeiden täyttämiseksi ja toimittaa pyydetty tavarat hyvin lyhyessä ajassa koko kyseiselle alueelle.

## 19. 'Lääkemääräyksellä':

mitä tahansa lääkemääräystä, jonka yhteisössä lääkkeitä määräämään oikeutettu ammattihenkilö on antanut.

## 20. 'Lääkkeen nimellä':

lääkkeelle annettua nimeä, joka voi olla kuvitteellinen, yleinen tai tieteellinen nimi yhdessä tavaramerkin tai valmistajan nimen kanssa; kuvitteellinen nimi ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa.

## 21. 'Yleisnimellä':

Maailman terveysjärjestön suosittelemaa kansainvälistä nimeä, tai jos tällaista ei ole, tavanomaista yleisnimeä.

## 22. 'Lääkkeen vahvuudella':

vaikuttavan aineen pitoisuutta, joka on pakkauksen mukaan ilmaistu määrällisesti annosyksikköä, tilavuusyksikköä tai painoa kohden.

## 23. 'Pakkauksella':

päällystä tai muuta pakkausmuotoa, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeeseen.

## 24. 'Ulommalla päällyksellä':

päällystä, johon pakkaus on sijoitettu.

## 25. 'Merkinnöillä':

pakkauksessa tai ulommassa päällyksessä olevia merkintöjä.

## 26. 'Pakkausselosteella':

lääkkeen mukana olevaa selostetta, joka sisältää tietoja käyttäjälle.

## 27. 'Virastolla':

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

## 28. 'Kansanterveydellisellä vaaralla':

kaikkia lääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviä riskejä.

## II OSASTO

## SOVELTAMISALA

## 2 artikla

Tämän direktiivin säännöksiä sovelletaan teollisesti tuotettuihin, ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu saatetavaksi markkinoille jäsenvaltioissa.

## 3 artikla

Tätä direktiiviä ei sovelleta:

1. yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuihin lääkkeisiin (lääkemääräyksen mukaiset apteekkivalmisteet);
2. farmakopean ohjeiden mukaan apteekissa valmistettuihin ja kyseessä olevan apteekin palvelemille potilaille suoraan toimitettavaksi tarkoitettuun lääkkeeseen (apteekkivalmisteet);
3. tutkimukseen ja kehittelykokeisiin tarkoitettuihin lääkkeisiin;
4. välituotteisiin, joita toimiluvan saanut valmistaja edelleen tuotannollisesti käsittelee;
5. suljetuissa lähteissä oleviin radionuklideihin;
6. ihmisestä peräisin olevaan kokovereen, veriplasmaan eikä verisoluihin.

## 4 artikla

1. Tällä direktiivillä ei miltään osin poiketa yhteisön säännöksistä lääketieteellisiä tutkimuksia tai hoitoa saavien henkilöiden säteilysuojauksesta eikä yhteisön säännöksistä, joilla on annettu perusturvallisuusstandardit yleisön ja työntekijöiden terveyden suojaamisesta ionisoivan säteilyn vaaroja vastaan.

2. Tällä direktiivillä ei vaikuteta ihmisestä peräisin olevien terapeuttisten aineiden kauppaa koskevan Euroopan sopimuksen hyväksymisestä neuvoston puolesta 25 päivänä kesäkuuta 1986 tehtyyn neuvoston päätökseen 86/346/ETY<sup>(1)</sup>.

3. Tämän direktiivin säännökset eivät vaikuta jäsenvaltioiden viranomaisten toimivaltaan lääkkeiden hinnoittelun alalla tai niiden toimivaltaan, kun kyseessä on lääkkeiden kuuluminen kansallisten sairausvakuutusjärjestelmien soveltamisalaan terveydellisiin, taloudellisiin ja sosiaalisiin perustein.

4. Tämä direktiivi ei vaikuta hedelmöitymisen estävien tai abortoivien lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävien tai niitä rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle asiaa koskevasta kansallisesta lainsäädännöstä.

#### 5 artikla

Jäsenvaltio voi voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja täyttääkseen erityiset tarpeet olla soveltamatta tämän direktiivin säännöksiä lääkkeeseen, joka on valmistettu laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien laatuvaatimusten mukaisesti ja tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan hänen yksittäisille potilailleen, ja joka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan.

### III OSASTO

#### MARKKINOILLE SAATTAMINEN

##### 1 LUKU

#### Markkinoille saattamista koskeva lupa

#### 6 artikla

1. Lääkettä ei saa jäsenvaltiossa saattaa markkinoille ilman jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen antamaa tämän direktiivin tai asetuksen (ETY) N:o 2309/93 mukaista lupaa.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan myös radionuklidien generaattoreita, radionuklidien valmistesarjoja, radionuklidien esiestetyypisiä radiofarmaseuttisia valmisteita ja teollisesti valmistettuja radiofarmaseuttisia valmisteita varten.

#### 7 artikla

Markkinoille saattamista koskevaa lupaa ei kuitenkaan vaadita käyttöhetkellä valmistettavaa radiofarmaseuttista lääkettä varten, jonka valmistaa henkilö tai laitos, jolla kansallisen lainsäädännön mukaan on oikeus käyttää tällaisia valmisteita valmistajan ohjeiden mukaisesti hyväksytyssä terveydenhuollon laitoksessa ja käyttäen ainoastaan luvallisia radionuklidien generaattoreita tai valmistesarjoja taikka radionuklidien esiasteita.

#### 8 artikla

1. Lupaa sellaisen lääkkeen markkinoille saattamiseen, joka ei kuulu asetuksen (ETY) N:o 2309/93 soveltamisalaan, haetaan kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta.

2. Lupa lääkkeen markkinoille saattamiseksi voidaan myöntää vain hakijalle, joka on sijoittautunut yhteisöön.

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

- a) Hakijan, sekä tarvittaessa valmistajan, nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka;
- b) Lääkkeen nimi;
- c) Kaikkien lääkkeen aineiden koostumus laadun ja määrän osalta, lukuun ottamatta kemiallisia kaavoja, tavanomaista nimitystä käyttäen, viitaten Maailman terveysjärjestön suosittelemiin kansainvälisiin yleisiin nimiin, sikäli kuin sellainen nimi on olemassa;
- d) Kuvaus valmistusmenetelmästä;
- e) Terapeuttiset vaikutukset, vasta-aiheet ja epätoivotut vaikutukset;
- f) Annostus, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä arvioitu kesto-
- g) Tarvittaessa, selostus toteutettavista varo- ja turvallisuustoimista lääkkeen varastoinnin aikana, annosteltaessa sitä potilaalle ja hävitettäessä jätteitä sekä tiedot lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista ympäristövaaroista;
- h) Kuvaus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä (valmistusaineiden ja lopputuotteen laatua ja määriä koskevat analyysit, erityiskokeet kuten steriilystutkimukset, kokeet pyrogeenisten aineiden osoittamiseksi, kokeet raskasmetallien osoittamiseksi, säilyvyystutkimukset, biologiset ja toksisuustutkimukset, valmistusprosessin välivaiheessa suoritettut tutkimukset);
- i) Tulokset:
  - fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista tutkimuksista,
  - toksikologisista ja farmakologisista tutkimuksista,
  - kliinisistä tutkimuksista;

(<sup>1</sup>) EYVL L 207, 30.7.1986, s. 1.

- j) Jäljempänä 11 artiklan mukaisesti laadittu yhteenvedo valmisteen ominaisuuksista, yksi tai useampi näyte tai vedos lääkkeen ulommasta päällyksestä ja pakkauksesta sekä pakkausseloste;
- k) Asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa valmistaa lääkkeitä;
- l) Jäljennös toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saadusta luvasta asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin vaatimusten mukainen lupahakemus on tutkittavana; hakijan 11 artiklan nojalla esittämän tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 21 artiklan nojalla hyväksymän tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon jäljennös; 59 artiklan nojalla esitetyn tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 61 artiklan nojalla hyväksymän pakkausselosteen jäljennös; yksityiskohdat kaikista luvan hylkäyspäätöksistä sekä yhteisössä että kolmansissa maissa, ja näiden päätösten perustelut.

Nämä tiedot on saatettava ajan tasalle säännöllisesti.

#### 9 artikla

Edellä 8 artiklassa sekä 10 artiklan 1 kohdassa esitettyjen vaatimusten lisäksi tulee radionuklidien generaattorin markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa olla seuraavat ilmoitukset ja asiakirjat:

— yleiskuvaus järjestelmästä sekä yksityiskohtainen kuvaus järjestelmän niistä osista, jotka voivat vaikuttaa tytärynuklidivalmisteen koostumukseen tai laatuun,

— eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.

#### 10 artikla

1. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdassa ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista:

a) hakijan ei tarvitse toimittaa toksikologisten, farmakologisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa:

- i) että lääke on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin asianomaisessa jäsenvaltiossa markkinoille saattamista koskevan luvan saanut lääke ja että alkuperäisen lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on antanut suostumuksensa alkuperäisen lääkkeen asiakirjojen sisältämien farmakologisten, toksikologisten ja/tai kliinisten julkaisuviitteiden käyttämiseen kyseessä olevan hakemuksen arviointiin, tai

ii) viittaamalla yksityiskohtaiseen tieteelliseen julkaisulueteloon, että lääkevalmisteen sisältämällä aineella tai aineilla on vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso, taikka

iii) että lääke on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin lääke, jolla on ollut yhteisössä voimassa olevien yhteisön säännösten mukaisesti myönnetty markkinoille saattamista koskeva lupa vähintään kuuden vuoden ajan ja pidetään kaupan siinä jäsenvaltiossa, jolle hakeutus on tehty; tämä aika pidennetään 10 vuodeksi, jos kyseessä on korkean teknologian lääke, jolle on myönnetty markkinoille saattamista koskeva lupa neuvoston direktiivin 87/22/ETY<sup>(1)</sup> 2 artiklan 5 kohdan nojalla; lisäksi jäsenvaltio voi myös pidentää tämän ajan 10 vuodeksi yksittäisellä päätöksellä, joka kattaa kaikki sen alueella markkinoille saatetut lääkkeet, jos se katsotaan tarpeelliseksi kansanterveyden kannalta. Jäsenvaltiot saavat olla soveltamatta kuuden vuoden aikaa alkuperäistä lääkettä suojaavan patentin raukeamispäivän jälkeen.

Jos lääke on kuitenkin tarkoitettu erilaiseen terapeutiseen käyttöön kuin muut kaupan olevat lääkkeet tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

b) Jos uusi lääke sisältää tunnettuja aineita, joita toistaiseksi ei ole käytetty yhdistelmänä terapeutisiin tarkoituksiin, on yhdistelmää koskevien toksikologisten, farmakologisten ja kliinisten tutkimusten tulokset esitettävä, mutta jokaisesta yksittäisestä aineesta ei tarvitse esittää julkaisuviitteitä.

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

#### 11 artikla

Tuotteen ominaisuuksien yhteenvedossa tulee olla seuraavat tiedot:

1. lääkkeen nimi;

2. vaikuttavien aineiden ja apuaineiden ainesosien koostumus laadun ja määrän suhteen siinä laajuudessa kuin nämä tiedot ovat tarpeen lääkkeen annostelemiseksi oikein; yleisnimeä on käytettävä, mikäli tällainen on olemassa, tai kun tämä ei ole mahdollista, tavallista yleisnimeä tai kemiallista nimeä;

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

3. lääkemuoto;
4. farmakologiset ominaisuudet, ja sikäli kuin tämä tieto on hyödyllistä terapeuttisessa käytössä, farmakokineettiset erityistiedot;
5. kliiniset tiedot:
  - 5.1. terapeuttiset käyttötarkoitukset,
  - 5.2. vasta-aiheet,
  - 5.3. epätoivotut vaikutukset (esiintymistiheys ja vakavuus),
  - 5.4. käyttöön liittyvät erityiset varotoimenpiteet, ja immunologisten lääkkeiden osalta ne erityiset varotoimenpiteet, joihin immunologista lääkettä käsittelevien henkilöiden ja sitä potilaille antavien henkilöiden tulee ryhtyä, sekä mahdolliset varotoimenpiteet, joihin potilaan tulee ryhtyä,
  - 5.5. käyttö raskauden ja imetyksen aikana,
  - 5.6. yhteisvaikutukset muun lääkityksen kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,
  - 5.7. aikuisille ja, milloin tarpeen, lapsille tarkoitettu annostus ja antotapa
  - 5.8. yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vasta-aiheet),
  - 5.9. erityisvaroitukset,
  - 5.10. vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita; sekä
6. farmaseuttiset tiedot:
  - 6.1. pääasialliset yhteensopimattomuudet,
  - 6.2. kestävyysaika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,
  - 6.3. erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,
  - 6.4. pakkaustyyppi ja koostumus,
  - 6.5. tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai tällaisista lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä;
7. markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka;
8. radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta;
9. radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta yksityiskohtaiset lisäohjeet tällaisten valmisteiden ex tempore valmistusta ja laaduntarkastusta varten ja tarvittaessa enimmäissäily-

tysaika, jonka kuluessa mikä tahansa välituote, kuten eluaatti, tai käyttövalmis radiofarmaseuttinen lääke täyttää laatuvaatimukset.

### 12 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 8 artiklan 3 kohdan h ja i alakohdassa sekä 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa luetellut asiakirjat ja tiedot ovat, ennen kuin ne esitetään toimivaltaisille viranomaisille, sellaisten asiantuntijoiden laatimia, joilla on tarvittava tekninen ja ammatillinen pätevyys. Näiden asiakirjojen ja tietojen on oltava asiantuntijoiden allekirjoittamia.
2. Asiantuntijoiden tehtävänä on erityisalansa mukaan:
  - a) suorittaa tehtävät, jotka kuuluvat heidän tieteenalojensa (analytiikka, farmakologia ja vastaavat kokeelliset tieteet, kliiniset tutkimukset) alaan ja kuvata saavutetut tulokset objektiivisesti (laadullisesti ja määrällisesti);
  - b) esittää havaintonsa liitteen I mukaisesti sekä antaa lausuntonsa, erityisesti:
    - analyysin suorittajan siitä, onko lääke yhdenmukainen ilmoitetun koostumuksen kanssa, esittämällä perustelut valmistajan käyttämille kaikille tarkastusmenetelmille,
    - farmakologin tai vastaavan kokeellisen pätevyyden omaavan asiantuntijan, lääkkeen toksisuudesta ja havaituista farmakologisista ominaisuuksista,
    - kliinisen asiantuntijan siitä, onko hän voinut todeta lääkkeen vaikuttavan sillä hoidettuihin ihmisiin tavalla, joka vastaa hakijan antamia 8 ja 10 artiklan mukaisia tietoja, ja siitä, sietävätkö potilaat lääkettä hyvin, sekä mitä annostusta hän suosittelee sekä mitkä ovat mahdolliset vasta-aiheet lääkkeen käytölle ja epätoivotut vaikutukset,
  - c) perustella, miksi mahdollisesti viitataan 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettuun julkaisuluetteloon.
3. Asiantuntijoiden yksityiskohtaiset lausunnot ovat osa toimivaltaisille viranomaisille jätettäviin myyntilupahakemuksiin liitettävistä hakijan toimittamista asiakirjoista.

### 2 LUKU

#### Homeopaattisia lääkkeitä koskevat erityissäännökset

### 13 artikla

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että yhteisössä valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset lääkkeet on

rekisteröity tai niille on myönnetty lupa 14, 15 ja 16 artiklan mukaisesti paitsi jos nämä lääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa 31 päivään joulukuuta 1993 asti kansallisen lainsäädännön mukaisesti (ja riippumatta tämän rekisteröinnin tai luvan voimassaolon jatkamisesta kyseisen päivän jälkeen). Jokaisen jäsenvaltion on otettava asianmukaisesti huomioon toisen jäsenvaltion aikaisemmat rekisteröinnit ja myönnetty luvat.

2. Jäsenvaltio voi pidättäytyä erityisen, yksinkertaistetun rekisteröintimenettelyn perustamisesta 14 artiklassa tarkoitettuja homeopaattisia lääkkeitä varten. Jäsenvaltion on ilmoitettava tästä komissiolle. Asianomaisen jäsenvaltion on sallittava alueellaan sellaisten lääkkeiden käyttö, jotka muut jäsenvaltiot ovat rekisteröineet 14 ja 15 artiklan mukaisesti.

#### 14 artikla

1. Ainoastaan sellaisiin homeopaattisiin lääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa erityistä, yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä:

- ne annostellaan suun kautta tai ulkoisesti;
- lääkkeen merkinnöistä tai mistään niihin liittyvistä 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 tavanomaisessa lääkehoidossa (allopatia) käytetystä annoksesta niiden vaikuttavien ainesosien osalta, joiden mukanaolo allopaattisessa lääkkeessä edellyttää lääkemääräystä.

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä lääkkeen luovutusluokittelu.

2. Niitä perusteita ja menettelytapasäännöksiä, joista säädetään 4 artiklan 4 kohdassa, 17 artiklan 1 kohdassa sekä 22–26, 112, 116 ja 125 artiklassa, sovelletaan vastaavasti homeopaattisten lääkkeiden erityiseen, yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista.

3. Terapeuttisen tehon osoittamista ei kuitenkaan vaadita tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti rekisteröidyiltä tai soveltuissa tapauksissa, 13 artiklan 2 kohdan mukaisesti sallituilta homeopaattisilta lääkkeiltä.

#### 15 artikla

Erityistä yksinkertaistettua rekisteröintiä koskeva hakemus voi käsittää samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun lääkesarjan. Seuraavien asiakirjojen on oltava hakemuksessa, erityisesti asianomaisten valmistajien farmaseuttisen laadun ja tuote-erien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi:

- homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tie-teellinen nimi tai muu farmakopeassa sille annettu nimi, sekä ilmoitus eri annostelureiteistä, lääkemuo-doista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitus rekisteröidä;
- hakemusasiakirjat, jotka kuvaavat kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan ja jotka perustelevat sen/niiden homeopaattisen luonteen riittävän kirjallisuuden pohjalta;
- valmistus- ja tarkastusasiakirjat jokaiselle lääkemuo-dolle 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.

#### 16 artikla

1. Muut kuin 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden on oltava sallittuja ja ne on varustettava merkinnöin 8 artiklan, 10 artiklan sekä 11 artiklan mukaisesti.

2. Jäsenvaltio voi ottaa käyttöön tai pitää voimassa alueellaan erityisiä, muita kuin 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä homeopaattisten lääkkeiden toksikologisia, farmakologisia ja kliinisiä testejä varten, siinä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden ja luonteen mukaisesti.

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

3. Mitä IX osastossa säädetään, sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin lukuun ottamatta 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja.

#### 3 LUKU

### Markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvät menettelyt

#### 17 artikla

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

2. Jos jäsenvaltio havaitsee, että lupahakemusta tutkitaan jo aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa kyseisen lääkkeen osalta, asianomainen jäsenvaltio voi päättää lykätä hakemuksen yksityiskohtaista tutkimista odottaakseen toisen jäsenvaltion 21 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.

#### 18 artikla

Jos jäsenvaltiolle ilmoitetaan 8 artiklan 3 kohdan 1 alakohdan mukaisesti, että toinen jäsenvaltio on antanut luvan lääkkeelle, josta on jätetty lupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on viipymättä pyydettävä luvan antanutta jäsenvaltiota lähettämään 21 artiklan 4 kohdassa tarkoitettu arviointikertomus.

Arviointikertomuksen saatuaan asianomaisen jäsenvaltion on 90 päivän kuluessa tunnustettava toisen jäsenvaltion päätös ja tämän hyväksymä tuotteen ominaisuuksia koskeva yhteenveto, tai jos se katsoo, että on syytä olettaa asianomaisen lääkkeen sallimisen aiheuttavan kansanterveydellisen vaaran, sen on sovellettava 29–34 artiklassa säädettyjä menettelyjä.

#### 19 artikla

Käsitellessään 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti jätettyä hakemusta jäsenvaltion:

1. toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava täyttävätkö hakemuksen perusteeksi esitetyt asiakirjat 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan vaatimukset ja arvioitava, täyttyvätkö lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämiseksi asetetut edellytykset;
2. toimivaltainen viranomainen voi toimittaa lääkkeen, sen lähtöaineet ja tarvittaessa sen välituotteen tai muun ainesosan tutkittavaksi valtion laboratorioon tai tähän tarkoitukseen osoitettuun laboratorioon varmistuakseen siitä, että valmistajan käyttämät ja hakemuksen liitteeseen olevissa erityistiedoissa 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti kuvatut tarkastusmenetelmät ovat tyydyttäviä;
3. toimivaltainen viranomainen voi tarvittaessa vaatia hakijaa täydentämään hakemukseen liitettyjä asiakirjoja 8 artiklan 3 kohdassa ja 10 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen seikkojen osalta. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä mahdollisuutta, 17 artiklassa säädettyjen määräaikaisten kulumisen keskeytyminen siihen asti, kunnes vaaditut täydentävät selvitykset on toimitettu. Samoin keskeytyy näiden määräaikaisten kulumisen siksi ajaksi, joka hakijalle on tarvittaessa annettu suullisen tai kirjallisen selvityksen antamista varten.

#### 20 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

- a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, että lääkkeiden valmistajat ja niitä kolmansista maista maahantuovat pystyvät suorittamaan valmistuksen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti toimitettujen tietojen mukaisesti tai suorittamaan valmistajien tarkastukset 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti hakemukseen liitetyissä ilmoituksissa selostetuilla menetelmillä;
- b) toimivaltaiset viranomaiset voivat poikkeuksellisissa ja perustelluissa tapauksissa sallia valmistajien ja kolmansista maista lääkkeitä maahantuovien suorittamaa a alakohdassa tarkoitettuja valmistuksen tiettyjä vaiheita tai valmisteen tiettyjä tarkastuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaisten viranomaisten suorittamat tarkastukset on tehtävä myös nimetyssä laitoksessa.

#### 21 artikla

1. Kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle 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 yhteenveto.

4. Toimivaltaisen viranomaisen on laadittava arviointikertomus ja selvitykset asiakirjoista asianomaista lääkettä koskevien analyttisten, farmakologisen ja toksikologisen ja kliinisten kokeiden tulosten osalta. Arviointikertomus on saatettava ajan tasalle, kun lääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

#### 22 artikla

Poikkeuksellisissa olosuhteissa, ja kun hakijaa on kuultu, luvan antaminen edellyttää tiettyjä erityisvelvoitteita, joilla tarkoitetaan:

- lisätutkimusten suorittamista luvan saannin jälkeen;
- ilmoittamista lääkkeen epätoivotuista vaikutuksista.

Nämä erityispäätökset voidaan tehdä ainoastaan puolueettomista ja todennettavista syistä ja niiden on perustuttava johonkin liitteessä I olevan 4 osan G jaksossa tarkoitettuihin perusteisiin.

## 23 artikla

Sen jälkeen kun lupa on annettu, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on 8 artiklan 3 kohdan d ja h alakohdassa tarkoitettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta lääkkeen valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

## 24 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 toimivaltainen viranomainen on tutkinut erityisesti lääkevalvontaa koskevia tietoja ja muita lääkkeen valvontaan liittyviä tietoja sisältävät asiakirjat.

## 25 artikla

Lupa ei vaikuta valmistajan, ja tarvittaessa lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan, vahingonkorvaus- ja rikosoikeudelliseen vastuuseen.

## 26 artikla

Markkinoille saattamista koskeva lupa on evättävä, jos 8 artiklassa ja 10 artiklan 1 kohdassa lueteltujen tietojen ja asiakirjojen tarkastamisen jälkeen osoittautuu, että

- a) lääke on tavanomaisesti käytettynä haitallinen tai,
- b) sillä ei ole terapeuttista tehoa tai että hakija ei ole kyennyt sitä riittävästi osoittamaan taikka,
- c) sillä ei ole ilmoitettua koostumusta laadun ja määrän osalta.

Markkinoille saattamista koskeva lupa on evättävä myös, jos hakemuksen perusteeksi annetut tiedot ja asiakirjat eivät täytä 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan vaatimuksia.

## 4 LUKU

**Lupien keskinäinen tunnustaminen**

## 27 artikla

1. Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden sallimista tieteellisen laadun, turvallisuuden ja tehokkuuden perusteiden koskevan jäsenvaltioiden yhteisen kannan omaksumisen helpottamiseksi ja siten lääkkeiden vapaan liikkuvuuden mahdollistamiseksi

yhteisössä perustetaan lääkevalmistekomitea, jäljempänä 'komitea'. Komitea kuuluu viraston toimivaltaan.

2. Yhteisön oikeuden nojalla komitealle kuuluvien muiden velvollisuuksien lisäksi sen tehtävänä on tutkia kaikki markkinoille saattamista koskevien lupien antamiseen, muuttamiseen, lykkäämiseen tai peruuttamiseen liittyvät kysymykset, jotka tulevat sen käsiteltäväksi tämän direktiivin mukaisesti.

3. Komitea vahvistaa työjärjestyksensä.

## 28 artikla

1. Ennen kuin luvan haltija esittää markkinoille saattamista koskevan luvan tunnustamiseksi tehdyn hakemuksen, 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 yhdenmukaisuuden.

Lisäksi luvan haltija pyytää vertailujäsenvaltiota laatimaan arviointikertomuksen asianomaisesta lääkkeestä tai tarvittaessa päivittämään arviointikertomuksen, jos sellainen on olemassa. Tämän jäsenvaltion on laadittava arviointikertomus tai päivitetty se 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 tunnustaisi tässä luvussa säädettyjä menettelyjä noudattaen jäsenvaltion myöntämän markkinoille saattamista koskevan luvan, luvan haltijan on esitettävä hakemus asianomais(t)en jäsenvaltion (jäsenvaltioiden) toimivaltaiselle viranomaiselle yhdessä 8 artiklassa, 10 artiklan 1 kohdassa ja 11 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen kanssa. Luvan haltijan on todistettava näiden asiakirjojen yhdenmukaisuus vertailujäsenvaltion hyväksymien asiakirjojen kanssa tai yksilöitävä sen sisältämät lisäykset ja muutokset. Jälkimmäisessä tapauksessa luvan haltija todentaa, että 11 artiklan mukaisesti esitetty tuotteen ominaisuuksia koskeva yhteenveto on yhdenmukainen vertailujäsenvaltion 21 artiklan mukaisesti hyväksymän yhteenvedon kanssa. Lisäksi luvan haltija todentaa, että kaikki osana tätä menettelyä esitetyt asiakirjat ovat yhdenmukaisia.

3. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on ilmoitettava virastolle hakemuksesta, jäsenvaltioista, joita hakemus koskee, ja hakemusten jättöpäivistä ja lähettää sille jäljennöksen vertailujäsenvaltion antamasta luvasta. Luvan haltijan on lähetettävä virastolle myös jäljennökset kaikista muiden jäsenvaltioiden kyseiselle lääkkeelle antamista markkinoille saattamista koskevista luvista ja ilmoittaa, tutkitaanko lupahakemusta jo jossain jäsenvaltiossa.



4. Lukuun ottamatta 29 artiklan 1 kohdassa esitettyä poikkeustapausta, jokaisen jäsenvaltion on tunnustettava vertailujäsenvaltion antama markkinoille saattamista koskeva lupa 90 päivän kuluessa hakemuksen ja arviointikertomuksen vastaanottamisesta. Niiden on ilmoitettava siitä vertailujäsenvaltiolle, jäsenvaltioille, joita hakemus koskee, virastolle ja lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

#### 29 artikla

1. Jos jäsenvaltio katsoo olevan syytä olettaa asianomaista lääkettä koskevan luvan aiheuttavan kansanterveydellistä vaaraa, 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 ponnisteltava päästäkseen sopimukseen hakemusta koskevista toimenpiteistä. Niiden on tarjottava hakijalle mahdollisuus tuoda julki mielipiteensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot eivät kuitenkaan pääse sopimukseen 28 artiklan 4 kohdassa tarkoitettussa määräajassa, niiden on ilmoitettava siitä virastolle viipymättä asian saattamiseksi komitean käsiteltäväksi 32 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti.

3. Asianomaisten jäsenvaltioiden on 28 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 28 artiklan 2 kohdassa tarkoitetuista tiedoista ja asiakirjoista.

#### 30 artikla

Jos samasta lääkkeestä on 8 artiklan, 10 artiklan 1 kohdan ja 11 artiklan mukaisesti jätetty useita markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia ja jos jäsenvaltiot ovat hyväksyneet luvan antamista, sen tilapäistä peruuttamista tai peruuttamista kokonaan koskevia eriäviä päätöksiä, jäsenvaltio tai komissio tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi siirtää asian komitealle 32 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 luvan haltijalle.

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

#### 31 artikla

Yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio tai markkinoille saattamista koskevan luvan hakija tai haltija voivat panna asian vireille komiteassa 32 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi ennen kuin hakemusta, markkinoille saattamista koskevan luvan tilapäistä peruuttamista tai peruuttamista kokonaan tai markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen tarpeelliseksi katsottavia muita muutoksia koskeva päätös tehdään, erityisesti IX 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 luvan haltijan on toimitettava komitealle kaikki esille otettua kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

#### 32 artikla

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

Kuitenkin 30 ja 31 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 29 ja 30 artiklassa tarkoitetuissa tapauksissa, ennen lausunnon antamista, komitea antaa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle mahdollisuuden antaa selvitys kirjallisesti tai suullisesti.

Edellä 31 artiklassa tarkoitettussa tapauksessa markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voidaan kutsua antamaan selvitys suullisesti tai kirjallisesti.

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja asiasta.

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

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

— hakemus ei täytä luvanantoperusteita

34 artikla

tai

— hakijan 11 artiklan mukaisesti esittämää tuotteen ominaisuuksia koskevaa yhteenvetoa on muutettava

tai

— luvan antaminen edellyttää tiettyjen edellytysten täyttämistä, ottaen huomioon lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön osalta olennaisina pidetyt edellytykset, mukaan lukien lääkevalvonta

tai

— markkinoille saattamista koskeva lupa on peruutettava tilapäisesti, sitä on muutettava tai se on peruutettava kokonaan.

Viidentoista päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta edellä tarkoitettujen henkilöiden 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 lääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan kertomuksen kanssa.

Jos asianomaisen lääkkeen 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 11 artiklassa tarkoitetaan;
- b) tarvittaessa edellytykset, jotka luvan antamiseksi on täytettävä 4 kohdan mukaisesti.

### 33 artikla

Komissio valmistele 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 32 artiklan 5 kohdan a ja b alakohdassa mainitut asiakirjat.

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

Päätösluonnos toimitetaan jäsenvaltioille ja hakijalle.

1. Lopullinen päätös hakemuksesta tehdään 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä menettelyä noudattaen.

2. Tässä luvussa komitealle annettujen tehtävien huomioon ottamiseksi 121 artiklan 1 kohdan mukaisesti perustetun pysyvän komitean työjärjestystä mukautetaan.

Näillä mukautuksilla säädetään, että:

— pysyvä komitea antaa lausuntonsa kirjallisena, lukuun ottamatta 33 artiklan kolmannessa alakohdassa tarkoitettuja tapauksia;

— jäsenvaltioilla on vähintään 28 päivän määräaika ilmoitukseen 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 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä 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 mukaiseksi 30 päivän kuluessa vastaanotetusta ilmoituksesta. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava siitä komissiolle ja virastolle.

### 35 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 lääkkeelle.

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 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä menettelyä noudattaen.

2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen tuotteiden osalta 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan soveltuvin osin markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtyihin muutoksiin.

#### 36 artikla

1. Kun jäsenvaltio arvioi, että markkinoille saattamista koskevaan, tämän luvun säännösten mukaan annettuun lupaan tehtävä muutos tai luvan tilapäinen peruuttaminen tai peruuttaminen kokonaan on tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle viipymättä 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi.

2. Poikkeustapauksissa, jos kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä kansanterveyden suojelemiseksi ja kunnes lopullinen päätös on tehty, jäsenvaltio voi lykätä asianomaisen lääkkeen markkinoille saattamista ja käyttöä alueellaan, sanotun kuitenkin rajoittamatta 31 artiklan soveltamista. Jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille viipymättä, viimeistään seuraavana työpäivänä, tällaisen toimenpiteen perusteet.

#### 37 artikla

Mitä 35 ja 36 artiklassa säädetään, sovelletaan soveltuvin osin niihin lääkkeisiin, jotka jäsenvaltiot ovat sallineet ennen 1 päivää tammikuuta 1995, direktiivin 87/22/ETY 4 artiklan mukaisesti annetun komitean lausunnon johdosta.

#### 38 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.

#### 39 artikla

Mitä 27–34 artiklassa säädetään, ei sovelleta 16 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin.

## IV OSASTO

### VALMISTUS JA TUONTI

#### 40 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden valmistamiseksi niiden alueilla tarvitaan lupa. Tämä valmistuslupa on vaadittava siitä huolimatta, että valmistetut lääkkeet on tarkoitettu vientiin.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydellistä että osittaista valmistusta varten sekä osinjakamista, pakkaamista ja merkitsemistä varten.

Tällaista lupaa ei kuitenkaan vaadita valmistusta, osinjakamista taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamista varten, jos nämä suorittaa ainoastaan vähittäisjakelua varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lainsäädännön mukaan lupa tällaisiin toimiin.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa edellytetään myös kolmansista maista jäsenvaltioon tapahtuvaa tuontia varten; tätä osastoa ja 118 artiklaa sovelletaan tällaiseen tuontiin samalla tavoin kuin valmistukseen.

#### 41 artikla

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä vähintään seuraavat vaatimukset:

- on yksilöitävä lääkkeet ja lääkemuodot, joita on tarkoitus valmistaa tai maahantuoda, sekä paikka, jossa niitä aiotaan valmistaa tai tarkastaa;
- käytettävissä on oltava valmistusta tai edellä mainittua tuontia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja tarkastusmahdollisuudet, jotka täyttävät asianomaisen jäsenvaltion 20 artiklan mukaisesti säätämät edellytykset sekä valmistuksen että tarkastuksen ja lääkkeiden varastoinnin osalta;
- käytettävissä on oltava vähintään yksi 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysedellytykset täyttävä henkilö.

Hakijan on esitettävä hakemuksessaan tiedot, joilla osoitetaan edellä mainittuja vaatimuksia noudatettavan.

#### 42 artikla

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tulee myöntää valmistuslupa vasta kun viranomaisten edustajien suorittamalla tutkimuksella on varmistuttu 41 artiklan mukaisesti esitettyjen tietojen todenmukaisuudesta.

2. Sen varmistamiseksi, että 41 artiklassa mainittuja vaatimuksia noudatetaan, voidaan lupaan liittää ehtoja, joissa edellytetään tiettyjen velvoitteiden suorittamista, joko luvan myöntämisen yhteydessä tai myöhemmän ajankohtana.

3. Lupa koskee ainoastaan hakemuksessa ilmoitettuja sekä samassa hakemuksessa ilmoitettuja lääkkeitä ja lääkemuotoja.

#### 43 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan myöntämismenettelyyn käytettävä aika ei ole enempää kuin 90 päivää siitä päivästä, jolloin toimivaltainen viranomais on vastaanottanut hakemuksen.

#### 44 artikla

Jos valmistusluvan haltija hakee muutosta johonkin 41 artiklan ensimmäisen kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettuun seikkaan, tämän pyynnön käsittelyyn käytettävä aika saa olla enintään 30 päivää. Poikkeuksellisissa tapauksissa tätä määräaikaa voidaan pidentää 90 päiväksi.

#### 45 artikla

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomais voi vaatia hakijaa täydentämään 41 artiklan mukaisesti annettuja tietoja ja 48 artiklassa tarkoitettuja pätevyysvaatimukset täyttävästä henkilöstä annettuja tietoja; jos toimivaltainen viranomais käyttää tätä mahdollisuutta, keskeytetään 43 ja 44 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kuluminen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

#### 46 artikla

Valmistusluvan haltijan on ainakin:

- a) pidettävä palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;
- b) oltava pitämättä kaupan myyntiluvan saaneita lääkkeitä muutoin kuin asianomaisten jäsenvaltioiden lainsäädännön mukaisesti;
- c) ilmoitettava etukäteen toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista muutoksista, jotka halutaan tehdä mihin tahansa 41 artiklan mukaisesti annettuun tietoon; toimivaltaiselle viranomaiselle tulee jokaisessa tapauksessa ilmoittaa viipymättä, jos 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamattomasti;
- d) sallittava asianomaisten jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen edustajien pääsy tiloihinsa milloin tahansa;
- e) autettava 48 artiklassa tarkoitettuja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtävien suorittamisessa, esimerkiksi antamalla hänelle käyttöön kaikki tarpeelliset välineet;
- f) noudatettava hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita lääkkeiden valmistamisessa siten kuin yhteisön oikeudessa säädetään.

#### 47 artikla

Edellä 46 artiklan f alakohdassa tarkoitettujen hyvien tuotantotapojen periaatteet ja yleisohjeet lääkkeiden valmistuksessa annetaan direktiivillä 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä menettelyä noudattaen.

Komissio julkaisee näiden periaatteiden mukaiset yksityiskohtaiset ohjeet ja tarvittaessa muuttaa niitä ottaakseen huomioon tieteen ja tekniikan kehityksen.

#### 48 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, joka täyttää 49 artiklassa säädetty edellytykset, ja joka vastaa erityisesti 51 artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2. Luvan haltija voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitettua vastuun, jos hän henkilökohtaisesti täyttää 49 artiklassa säädetty edellytykset.

#### 49 artikla

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää ainakin 2 ja 3 kohdassa säädetty vaatimukset.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettisista ja käytännön opinnoista koostuvan yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisten jäsenvaltion samantarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta, jossakin seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelmaa seuraa vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisöä palvelevassa apteekissa, täydennettynä yliopistotasoisella kuulustelulla, jos jäsenvaltiossa on yhtäaikaan kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samantarvoiseksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, josta annetaan yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samantarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävä tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, täyttävän ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuja ajallista kestoja koskevat edellytykset, jos asianomainen valtio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samantarvoisiksi.

Opinto-ohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opinnoita vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

- sovellettu fysiikka,
- yleinen ja epäorgaaninen kemia,

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

Näiden aineiden opintojen tulisi olla siten tasapainotettuja, että ne antavat asianomaiselle kyvyn täyttää 51 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 riittävästi tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdessä tai useammassa yrityksessä, joilla on lupa valmistaa lääkkeitä, vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja lääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

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

#### 50 artikla

1. Henkilö, joka hoiti 48 artiklassa tarkoitettuja tehtäviä jäsenvaltiossa direktiivin 75/319/ETY tullessa voimaan tuossa valtiossa, mutta ei täytä 49 artiklassa säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista asianomaisessa valtiossa.

2. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta – tai kyseessä olevan jäsenvaltion samantarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta – tieteenalalla, joka antaa hänelle pätevyuden hoitaa 48 artiklassa tarkoitettujen tehtävien tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan – jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 21 päivää toukokuuta 1975 – pitää pätevä suorittamaan 48 artiklassa tarkoitettujen tehtävien tuossa val-

tiossa edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä, jolla on valmistuslupa, seuraavia tehtäviä vähintään kahden vuoden ajan ennen 21 päivää toukokuuta 1985: tuotannon valvonta tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointi, ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi välttämätön testaus ja tarkastaminen 48 artiklassa tarkoitettujen henkilöiden välittömässä alaisuudessa.

Jos asianomainen on hankkinut ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen käytännön kokemuksen ennen 21 päivää toukokuuta 1965, häneltä vaaditaan yksi vuosi lisää ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen vaatimusten mukaista käytännön kokemusta, joka on hankittu välittömästi ennen tällaisiin tehtäviin ryhtymistä.

#### 51 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, tämän kuitenkaan rajoittamatta hänen ja valmistusluvnan haltijan suhdetta, on 52 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan:

- a) asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettujen lääkkeiden osalta, että jokainen lääke-erä on valmistettu ja tarkastettu tuossa jäsenvaltiossa voimassaolevaa lainsäädäntöä noudattaen ja markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisesti; ja
- b) kolmansista maista tulevien lääkkeiden osalta, että jokainen tuotantoerä on maahantuovassa jäsenmaassa läpikäynyt täydellisen laatuanalyysin, ainakin kaikkien vaikuttavien aineiden määrää koskevan analyysin sekä kaikki ne muut kokeet ja tarkastukset, jotka ovat välttämättömiä lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisen laadun varmistamiseksi.

Lääke-erät, jotka on näin tarkastettu jäsenvaltiossa, ovat vapautettuja edellä mainituista tarkastustoimenpiteistä, jos ne saatetaan toisen jäsenvaltion markkinoille siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat tarkastuskertomukset.

2. Jos kyse on kolmannelta maasta tuodusta lääkkeestä ja jos yhteisön ja viejamaan välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan lääkkeen valmistajan soveltavan vähintään yhteisön sääntöjä vastaavia hyvän tuotantotavan sääntöjä, ja jos 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetty tarkastukset on suoritettu viejamaassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa tarkastusvelvollisuudesta.

3. Kaikissa tapauksissa ja erityisesti kun lääkkeet päästetään myyntiin, tulee pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön antaa todistus luettelossa tai vastaavassa tähän tarkoitukseen tarkoitettussa asiakirjassa, että jokainen tuotantoerä on tämän artiklan

säännösten mukainen; mainittu luettelo tai vastaava asiakirja on pidettävä ajan tasalla toimintojen suorittamisen osalta ja sen täytyy olla toimivaltaisen viranomaisen edustajien saatavilla asianomaisen jäsenvaltion säädöksissä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

#### 52 artikla

Jäsenvaltioiden on varmistuttava 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtävien suorittamisesta, joko tarpeellisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi.

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

#### 53 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan lisäksi homeopaattisiin lääkkeisiin.

### V OSASTO

#### LÄÄKKEIDEN MERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

#### 54 artikla

Lääkkeen ulommassa päällyksessä tai sen puuttuessa pakkauksessa on oltava seuraavat merkinnät:

- lääkkeen nimi, jota seuraa yleisnimi, jos valmiste sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi; jos lääke on saatavana useina lääkemuotoina ja/tai vahvuuksina, on lääkemuoto ja/tai vahvuus (tarvittaessa vauvoille, lapsille ja aikuisille) sisällytettävä lääkkeen nimeen;
- vaikuttavien aineiden koostumus laadullisesti ja määrällisesti annosyksikköä kohden ilmaistuna tai annostelumuodon mukaisesti tiettyä tilavuutta tai painoa kohden niiden yleisnimiä käyttäen;
- lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;
- luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 65 artiklan mukaisesti julkaistuihin ohjeisiin. Jos kuitenkin on kyseessä ruiskeena tai paikallisesti käytettävä valmiste tai silmävalmiste, on kaikki apuaineet ilmoitettava;
- annostelutapa ja tarvittaessa annostelureitti;
- erityisvaroitukset, jos lääke on säilytettävä lasten ulottumattomissa;

- erityisvaroitukset, jos se on tarpeen asianomaiselle lääkkeelle;
- viimeinen käyttöpäivä selvin merkinnöin (kuukausi/vuosi);
- tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet;
- tarvittaessa käyttämättömien lääkkeiden tai tällaisista lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämistä koskevat erityiset varotoimenpiteet;
- lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi ja osoite;
- lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan numero;
- valmistajan eränumero;
- itselääkitykseen tarkoitetuista lääkkeistä käyttöohjeet.

#### 55 artikla

1. Muissa kuin 2 ja 3 kohdassa tarkoitetuissa pakkauksissa on oltava 54 ja 62 artiklan mukaiset merkinnät.

2. Pakkauksissa, jotka ovat läpipainopakkaustyyppisiä ja jotka on sijoitettu 54 ja 62 artiklassa vahvistetut vaatimukset täyttävään ulompaan päällykseen, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

- lääkkeen nimi 54 artiklan a alakohdassa tarkoitettulla tavalla,
- markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi,
- viimeinen käyttöpäivä,
- eränumero.

3. Pienissä pakkauksissa, joihin 54 ja 62 artiklassa tarkoitettuja tietoja ei voida sijoittaa näkyville, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

- lääkkeen nimi ja tarvittaessa vahvuus ja annostelureitti,
- annostelutapa,
- viimeinen käyttöpäivä,
- eränumero,
- sisältö painona, tilavuutena tai yksikköinä.

#### 56 artikla

Edellä 54, 55 ja 62 artiklassa tarkoitettujen merkintöjen on oltava helposti luettavia, selvästi ymmärrettäviä ja pysyviä.

## 57 artikla

Poiketen siitä, mitä 60 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia tiettyjen lääkkeen merkintämuotojen käyttöä, joilla voidaan osoittaa:

- lääkkeen hinta,
- sosiaaliturvajärjestelmien korvausehdot,
- potilaalle luovutuksen oikeudellinen muoto VI osaston mukaisesti,
- tunnistaminen ja alkuperäisyys.

## 58 artikla

Pakkausselosteen liittäminen kaikkien lääkkeiden pakkaukseen on pakollista, elleivät kaikki 59 ja 62 artiklassa edellytetyt tiedot ilmene ulommasta päällyksestä tai pakkauksesta.

## 59 artikla

1. Pakkausseloste on laadittava valmisteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon mukaisesti, ja siihen on sisällyttävä seuraavassa järjestyksessä:

## a) lääkkeen tunnistamiseksi:

- lääkkeen nimi, jota seuraa yleisnimi, jos valmiste sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi; jos lääke on saatavana useina lääkemuotoina ja/tai vahvuuksina, on lääkemuoto ja/tai vahvuus (tarvittaessa vauvojen, lasten ja aikuisten) sisällytettävä lääkkeen nimeen,
- vaikuttavien aineiden ja apuaineiden täydellinen koostumus laadullisesti ilmaistuna sekä ilmoitus vaikuttavista aineista määrällisesti ilmaistuna käyttäen niiden yleisnimi lääkkeen jokaisen pakkaustavan osalta,
- lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksiköinä lääkkeen jokaisen pakkaustavan osalta,
- farmako-terapeuttinen luokka tai vaikutuksen luonne potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein,
- markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan sekä valmistajan nimi ja osoite;

## b) terapeuttiset käyttötarkoitukset;

## c) luettelo tiedoista, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen nauttimista:

- vasta-aiheet,
- tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimenpiteet,
- yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muuntyyppiset yhteisvaikutukset (esimerkiksi alkoholi, tupakka, elintarvikkeet), jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen,
- erityisvaroitukset.

Tässä luettelossa on:

- otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien (esim. lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, vanhukset ja henkilöt, joilla on erityinen patologinen tila) erityistilanteet,
- mainittava tarvittaessa mahdolliset vaikutukset kykyyn kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää tiettyjä koneita,
- esitettävä luettelo apuaineista, joiden tunteminen on tärkeää lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta ja jotka sisältyvät 65 artiklan mukaisesti julkaisuihin ohjeisiin;

## d) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:

- annostelu,
- annostelutapa ja tarvittaessa annostelureitti,
- annostelutiheys, ja tarvittaessa määritellään sopiva aika, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava,

ja tarvittaessa valmisteen luonteen mukaan:

- hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu,
- toteutettavat toimenpiteet yliannostelutapauksessa (esimerkiksi oireet, menettelyt hätätilanteessa),
- toimenpiteet, kun yksi tai useampi annos on jätetty ottamatta,
- tarvittaessa osoitus vierotusoireiden vaarasta;

## e) kuvaus epätoivotuista vaikutuksista, joita voi esiintyä lääkkeen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, ja tarvittaessa suoritettavat toimenpiteet; potilasta kehoitetaan nimenomaan

ilmoittamaan lääkärille tai proviisorille kaikki epätoivotut vaikutukset, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa;

- f) viittaus pakkauksessa osoitettuun viimeiseen käyttöpäivään, sekä:
- varoitus lääkkeen käyttämisestä kyseisen päivän jälkeen,
  - tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,
  - tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä;
- g) päivä, jolloin pakkausseloste tarkistettiin viimeksi.

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdan b alakohdassa säädetään, toimivaltainen viranomaislainen voi päättää, että tiettyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia ei mainita pakkausselosteessa silloin, kun tämän tiedon jakaminen saattaisi aiheuttaa vakavia haittoja potilaalle.

#### 60 artikla

Jäsenvaltiot eivät saa kieltää tai estää lääkkeen markkinoille saattamista alueellaan merkintöihin tai pakkausselosteeseen liittyvistä syistä, jos nämä ovat tämän osaston säännösten mukaisia.

#### 61 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevia lupia myöntäville toimivaltaisille viranomaisille on toimitettava yksi tai useampi näyte tai vedos lääkkeen ulommasta päällyksestä ja pakkauksesta yhdessä pakkausselosteluonnoksen kanssa markkinoille saattamista koskevaa lupaa haettaessa.

2. Toimivaltainen viranomaislainen ei voi kieltää lääkkeen markkinoille saattamista, jos merkinnät tai pakkausseloste ovat tämän osaston säännösten mukaisia ja jos ne ovat tuotteen ominaisuuksia koskevassa yhteenvedossa lueteltujen tietojen mukaisia.

3. Kaikki tämän osaston kattamien merkintöjen tai pakkausselosteen osiin esitetyt muutokset, jotka eivät liity tuotteen ominaisuuksia koskevaan yhteenvetoon, on toimitettava markkinoille saattamista koskevia lupia myöntäville toimivaltaisille viranomaisille. Jos toimivaltaiset viranomaiset eivät ole vastustaneet muutosesitystä 90 päivän kuluessa pyynnön esittämisestä, voi hakija toteuttaa muutoksen.

4. Se, että toimivaltaiset viranomaiset eivät kiellä saattamista lääkettä markkinoille 2 kohdan mukaisesti tai merkintöjen tai pakkausselosteen muutosta 3 kohdan mukaisesti, ei muuta valmistajan ja tarvittaessa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan yleistä oikeudellista vastuuta.

#### 62 artikla

Ulommaiseen päällykseen ja pakkausselosteeseen voi sisältyä merkkejä tai kuvamerkkejä, joiden tehtävänä on selventää tiettyjä 54 artiklassa ja 59 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja muita valmisteen ominaisuuksista laaditun yhteenvedon kanssa yhteensopivia tietoja, jotka ovat hyödyllisiä terveystieteiden tutkimuksessa, lukuun ottamatta luonteeltaan myynninedistämiin tähtäviä osia.

#### 63 artikla

1. Edellä 54, 59 ja 62 artiklassa tarkoitettujen merkinnät on laadittava markkinoille saattavan jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä.

Ensimmäisen alakohdan säännöksellä ei estetä merkintöjen laatimista useilla kielillä, jos samat merkinnät ilmenevät kaikilla käytetyillä kielillä.

2. Pakkausseloste on laadittava käyttäjälle selvin ja ymmärrettävin ilmaisuin, sen on oltava helposti luettava, ja se on laadittava markkinoille saattavan jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä.

Ensimmäisen alakohdan säännöksellä ei estetä näiden merkintöjen laatimista useilla kielillä, jos samat merkinnät ilmenevät kaikilla käytetyillä kielillä.

3. Toimivaltaiset viranomaiset voivat alueellaan myöntää poikkeuksia tiettyjen lääkkeiden merkinnöissä ja pakkausselosteissa annettavista tiedoista ja pakkausselosteen laatimisesta markkinoille saattaneen jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä, jos lääkettä ei ole tarkoitettu toimitettavaksi potilaalle itselääkitystä varten.

#### 64 artikla

Jos tämän osaston säännöksiä ei noudateta ja asianomaiselle osoitettu huomautus on jäänyt tehottomaksi, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat peruuttaa lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan tilapäisesti siihen asti, kunnes kyseisen lääkkeen merkinnät ja pakkausseloste saatetaan tämän osaston säännösten mukaisiksi.

#### 65 artikla

Komission on tarvittaessa julkaistava ohjeet, jotka koskevat:

- tiettyjen erityisvaroitusten muotoilemista tiettyjä lääkeryhmiä varten,
- itselääkitykseen tarvittavia erityisiä tietoja,
- merkintöjen ja pakkausselosteen merkintöjen luettavuutta,



- lääkkeiden tunnistamismenetelmiä ja alkuperäisyyden toteamismenetelmiä,
- luetteloa apuaineista, joiden on esiinnyttävä lääkkeiden merkinnöissä, ja niiden ilmoittamistapaa.

Nämä ohjeet on annettava direktiivillä 121 artiklan 2 kohdassa säädetyn menettelyn mukaisesti.

#### 66 artikla

1. Radionuklideja sisältävän lääkkeen uloin päällyys ja pakkaus tulee merkitä Kansainvälisen atomienergiajärjestön vahvistamien radioaktiivisten aineiden turvallista kuljettamista koskevien määräysten mukaisesti. Lisäksi pakkausmerkintöjen tulee olla 2 ja 3 kohdan säännösten mukaisia.
2. Suojaavassa päällyksessä olevassa merkinnässä tulee olla 54 artiklassa mainitut tiedot. Lisäksi suojaavassa päällyksessä olevassa pakkausmerkinnöissä on selitettävä tyhjentävästi lääkepullon päällä käytetyt koodit ja tarvittaessa osoitettava radioaktiivisuuden määrä annosta tai lääkepulloa kohden aikana ja päivämääränä määriteltynä, ja pakkauksessa olevien kapseleiden lukumäärä tai liuosten kohdalla millilitramäärä.
3. Lääkepullon kyljessä olevassa merkinnässä on oltava seuraavat tiedot:
  - lääkkeen nimi tai koodi, mukaan lukien radionuklidin nimi tai kemiallinen tunnus,
  - erätunniste ja viimeinen kelpoisuuspäivämäärä,
  - kansainvälinen radioaktiivisuuden tunnus,
  - valmistajan nimi,
  - radioaktiivisuuden määrä siten kuin 2 kohdassa kuvataan.

#### 67 artikla

Toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että yksityiskohdainen ohjeet sisältävä seloste sisällytetään radiofarmaseuttisten lääkkeiden, radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radionuklidien esiasteiden pakkauksiin. Tämän selosteen teksti on laadittava 59 artiklan säännösten mukaisesti. Selosteen on lisäksi sisällettävä kaikki varotoimenpiteet, joihin käyttäjän ja potilaan tulee ryhtyä lääkkeen valmistuksen ja annon aikana ja erityisvarotoimenpiteet pakkauksen ja sen käyttämättömän sisällyksen hävittämistä varten.

#### 68 artikla

Homeopaattiset lääkkeet on varustettava tämän osaston mukaisesti homeopaattisen luonteen mainitsevin, selkein ja helposti luettavin merkinnöin, ja niiden on oltava tunnistettavissa tästä merkinnästä.

#### 69 artikla

1. Selkeästi mainittujen sanojen ”homeopaattinen lääke” lisäksi 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden merkinnöissä ja tarvittaessa pakkausselosteessa on oltava seuraavat ja ainoastaan seuraavat tiedot:

- kannan tai kantojen tieteellinen nimi, jota seuraa laimennusaste, 1 artiklan 5 alakohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen,
- rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,
- annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,
- viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),
- lääkekuoto,
- myyntipakkauksen sisältö,
- erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,
- erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,
- valmistajan eränumero,
- rekisteröintinumero,
- homeopaattinen lääke ”ilman hyväksytyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia”,
- varoitus, joka neuvoo käyttäjää kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pysyvät lääkkeen käytön aikana.

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, voivat jäsenvaltiot vaatia tietynlaisten merkintöjen käyttämistä osoittamaan:

- lääkkeen hinnan,
- sosiaalivakuutuslaitosten korvausehdot.

#### VI OSASTO

#### LÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

#### 70 artikla

1. Toimivaltaisten viranomaisten on myöntäessään lääkkeelle markkinoille saattamista koskevaa lupaa määriteltävä lääkkeen luokittelu:

- lääkemääräystä edellyttävään lääkkeeseen,
- lääkkeeseen, josta ei edellytetä lääkemääräystä.

Tässä tarkoituksessa toimivaltaiset viranomaiset soveltavat 71 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja perusteita.

2. Toimivaltaiset viranomaiset voivat vahvistaa alaluokkia lääkkeille, joita ei saa luovuttaa kuin lääkemääräyksellä. Tällöin niiden on viitattava seuraavaan luokitteluun:

- a) uusittavalla tai muulla kuin uusittavalla lääkemääräyksellä saatavat lääkkeet;
- b) erityislääkemääräystä edellyttävät lääkkeet;
- c) rajoitetulla lääkemääräyksellä saatavat lääkkeet, jotka on varattu käytettäväksi tietyillä erikoisaloilla.

#### 71 artikla

1. Lääkkeiltä edellytetään lääkemääräys, jos

— ne oikein käytettyinäkin todennäköisesti aiheuttavat vaaraa joko suoraan tai välillisesti, jos niitä käytetään ilman lääketieteellistä valvontaa, tai

— niitä käytetään usein ja hyvin laajalti väärin, ja sen vuoksi ne todennäköisesti aiheuttavat suoraa tai välillistä vaaraa ihmisen terveydelle, tai

— ne sisältävät aineita tai niistä tehtyjä valmisteita, joiden vaikutus ja/tai epätoivotut vaikutukset edellyttävät lisätutkimuksia, tai

— lääkäri tavallisesti määrää niitä parenteraalisesti annettaviksi.

2. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan erityislääkemääräystä edellyttävälle lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

— lääke sisältää vapauttamattomina määrinä ainetta, joka on luokiteltu huumaus- tai psykotrooppiseksi aineeksi kansainvälisissä yleissopimuksissa, kuten Yhdistyneiden kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimuksissa tarkoitettulla tavalla, tai

— lääke todennäköisesti aiheuttaa väärin käytettynä merkittävän väärinkäytön vaaran, johtaa riippuvuuteen, tai sitä käytetään laittomiin tarkoituksiin, tai

— lääke sisältää aineen, jota sen uutuuden tai ominaisuuksien vuoksi voitaisiin varotoimenpiteenä pitää toisessa luetelmakohdassa tarkoitettuun luokkaan kuuluvana.

3. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan rajoitettua lääkemääräystä edellyttävälle lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

— lääke on farmaseuttisen luonteensa tai uutuutensa tai kansanterveyden edun vuoksi varattu hoitoihin, jotka voidaan suorittaa ainoastaan sairaalolosuhteissa,

— lääkettä käytetään sellaisten sairaustilojen hoidossa, jotka on todettava riittävillä diagnostisilla välineillä varustetuissa sairaalolosuhteissa tai laitoksissa, vaikka annostelu ja seuranta voidaan suorittaa muualla, tai

— lääke on tarkoitettu avohoitopotilaille, mutta sen käyttö voi aiheuttaa hyvin vakavia epätoivottuja vaikutuksia, jotka edellyttävät tarvittaessa erikoislääkärin laatimaa hoitomääräystä ja erityisvalvontaa koko hoidon ajan.

4. Toimivaltainen viranomainen voi luopua 1, 2 ja 3 kohdan soveltamisesta ottaen huomioon:

a) enimmäiskerta-annoksen, enimmäispäiväannoksen, vahvuuden, lääkemuodon, tietyt pakkaustyypit; ja/tai

b) muut määrittelemänsä käyttöolosuhteet.

5. Jos toimivaltainen viranomainen ei määrää lääkkeitä 70 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin alaluokkiin, on sen silti otettava huomioon tämän artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettujen perusteiden määrittellessään, onko jokin lääke luokiteltava yksinomaan lääkemääräyksellä luovutettavaksi lääkkeeksi.

#### 72 artikla

Ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ovat ne lääkkeet, jotka eivät täytä 71 artiklassa lueteltuja perusteita.

#### 73 artikla

Toimivaltaisten viranomaisten on laadittava luettelo lääkkeistä, jotka niiden alueella edellyttävät lääkemääräystä, ja määriteltävä tarvittaessa niiden luokat. Niiden on saatettava tämä luettelo ajan tasalle vuosittain.

#### 74 artikla

Uudistaessaan viiden vuoden välein markkinoille saattamista koskevaa lupaa tai silloin, kun uusia seikkoja toimitetaan toimivaltaisten viranomaisten tietoon, on toimivaltaisten viranomaisten tarkastettava ja tarvittaessa muutettava lääkkeen luokittelua soveltaen 71 artiklassa lueteltuja perusteita.

## 75 artikla

Jäsenvaltioiden on vuosittain toimitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille 73 artiklassa tarkoitettuun luetteloon tehdyt muutokset.

## VII OSASTO

## LÄÄKKEIDEN TUKKUKAUPPA

## 76 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden alueella jakelussa on ainoastaan sellaisia lääkkeitä, joille on myönnetty markkinoille saattamista koskeva lupa yhteisön oikeuden mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 6 artiklan soveltamista.

## 77 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tukkukaupalta vaaditaan lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskeva lupa, jossa mainitaan voimassaolopaikka.

2. Jos henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun, voivat kansallisen lainsäädännön mukaan harjoittaa myös tukkukauppatoimintaa, on näiltä henkilöiltä vaadittava 1 kohdassa tarkoitettu lupa.

3. Valmistusluvan hallintaan on sisällyttävä lupa tuon luvan kattamien lääkkeiden tukkukauppaan. Lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskevan luvan hallinta ei vapauta valmistusluvan hankkimisvelvollisuudesta tai velvollisuudesta noudattaa tässä suhteessa säädettyjä edellytyksiä silloinkaan, kun valmistus- tai maahantuontitoiminta on toissijaista.

4. Komission tai minkä tahansa jäsenvaltion pyynnöstä jäsenvaltioiden on toimitettava kaikki tarpeelliset tiedot niistä yksittäisistä luvista, jotka ne ovat myöntäneet 1 kohdan mukaisesti.

5. Henkilöiden ja yritysten, joille on myönnetty lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskeva lupa, valvonta sekä niiden tilojen tarkastus on suoritettava luvan myöntäneen jäsenvaltion vastuulla.

6. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen luvan myöntäneen jäsenvaltion on peruutettava tämä lupa tilapäisesti tai kokonaan, jos luvan myöntämisen edellytykset eivät enää täyty. Sen on viipymättä ilmoitettava tästä muille jäsenvaltioille ja komissiolle.

7. Jos jäsenvaltio katsoo, että toisen jäsenvaltion 1 kohdan mukaisesti myöntämän luvan haltija ei täytä tai ei enää täytä luvan myöntämisen edellytyksiä, on sen viipymättä ilmoitettava

tästä komissiolle ja toiselle asianomaiselle jäsenvaltiolle. Tämän jäsenvaltion on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet ja ilmoitettava tehdyt päätökset perusteluineen komissiolle ja ensimmäiselle jäsenvaltiolle.

## 78 artikla

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tukkukaupan harjoittamista koskevan lupahakemuksen käsittelymenettelyyn käytettävä aika ei ylitä 90 päivää laskettuna siitä päivästä, jolloin asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vastaanottaa lupahakemuksen.

Toimivaltainen viranomainen voi tarvittaessa vaatia hakijaa toimittamaan kaikki tarpeelliset luvan edellytyksiä koskevat tiedot. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeyttään ensimmäisessä alakohdassa säädetyn ajanjakson kulumineen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

## 79 artikla

Saadakseen tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan hakijan on täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

- a) hänellä on oltava sopivat ja riittävät tilat, laitteet ja välineet lääkkeiden kunnollisen säilyttämisen ja jakelun varmistamiseksi;
- b) hänellä on oltava henkilökunta ja erityisesti vastuulliseksi määrätty henkilö, joka täyttää kyseisen jäsenvaltion lainsäädännössä säädetty edellytykset;
- c) hänen on sitouduttava täyttämään 80 artiklan mukaisesti hänelle asetetut velvollisuudet.

## 80 artikla

Tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijan on täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

- a) päästettävä kaikkina aikoina 79 artiklan a alakohdassa tarkoitettuihin tiloihin, laitteisiin ja välineisiin niiden tarkastuksesta vastaavat henkilöt;
- b) hankittava lääkevarastonsa yksinomaan henkilöiltä, joilla itsellään on tukkukaupan harjoittamista koskeva lupa tai jotka on 77 artiklan 3 kohdan mukaisesti vapautettu luvan hankkimisesta;
- c) toimitettava lääkkeitä yksinomaan henkilöille, joilla itsellään on tukkukaupan harjoittamista koskeva lupa taikka joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa;

d) oltava valmiussuunnitelma, joka takaa valmisteen tehokkaan markkinoilta poistamisen, jonka toimivaltainen viranomais määrää tai suorittaa yhteistyössä kyseisen lääkkeen valmistajan tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan kanssa;

e) pidettävä kirjaa joko osto- ja myyntilaskujen muodossa tai tietokoneella tai jossakin muussa muodossa, joka antaa jokaisesta lääkkeiden vastaanottamista tai toimittamista koskevasta tapahtumasta ainakin seuraavat tiedot:

- päivämäärä,
- lääkkeen nimi,
- vastaanotettu tai toimitettu määrä,
- toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite, tapauskohtaisesti;

f) pidettävä e alakohdassa tarkoitettu kirjanpito toimivaltaisen viranomaisten saatavilla tarkastusta varten viiden vuoden ajan;

g) noudatettava 84 artiklassa tarkoitettuja lääkkeiden hyvien jakelutapojen periaatteita ja ohjeita.

#### 81 artikla

Kun on kyse lääkkeiden toimittamisesta proviisoreille ja henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun, jäsenvaltiot eivät saa asettaa ankarampia, varsinkaan yhteiskunnallisia velvollisuuksia toisen jäsenvaltion myöntämän tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijalle, kuin mitä ne asettavat henkilöille, joille ne itse ovat myöntäneet luvan vastaavan toiminnan harjoittamiseen.

Näiden velvollisuuksien olisi myös perustamissopimuksen mukaisesti oltava perusteltavissa kansanterveyden turvaamisen perusteella ja oltava suhteutettuja tämän turvaamisen tavoitteisiin.

#### 82 artikla

Luvan saaneen tukkukauppiaan on liitettävä kaikkiin lääketoimituksiin, jotka menevät henkilölle, jolla on lupa tai oikeus lääkkeen yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa, asiakirja, josta käy ilmi:

- päivämäärä,
- lääkkeen nimi ja lääkemuoto,
- toimitettu määrä,
- toimittajan sekä vastaanottajan nimi ja osoite.

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeen

keen yleiseen jakeluun, pystyvät toimittamaan tiedot, jotka mahdollistavat jokaisen lääkkeen jakelutien jäljittämisen.

#### 83 artikla

Tämän osaston säännökset eivät estä jäsenvaltioita soveltamasta tukkukaupassa asettamia ankarampia vaatimuksia:

- huumaus- ja psykotrooppisiin aineisiin alueellaan,
- verestä peräisin oleviin lääkkeisiin,
- immunologisiin lääkkeisiin,
- radiofarmaseuttisiin valmisteisiin.

#### 84 artikla

Komissio julkaisee hyviä jakelutapoja koskevat ohjeet. Tässä tarkoituksessa se neuvottelee lääkevalmistekomitean ja neuvoston päätöksellä 75/320/ETY<sup>(1)</sup> perustetun farmasian komitean kanssa.

#### 85 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin lukuun ottamatta 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja.

### VIII OSASTO

#### LÄÄKEMAINONTA

#### 86 artikla

1. Tässä osastossa 'lääkemainonnalla' tarkoitetaan kaikenlaista ovelta ovelle tiedottamista, asiakkaitten hankintaa tai kannustimia, joiden tarkoituksena on edistää lääkkeiden määräämistä, luovutusta, myyntiä tai kulutusta; siihen sisältyvät erityisesti:

- yleinen lääkemainonta,
- lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattu lääkemainonta,
- lääke-esittelijöiden käynnit lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden luona,
- näytteiden toimittaminen,

<sup>(1)</sup> EYVL L 187, 9.6.1975, s. 23.

- kannustimet lääkkeiden määräämiseksi tai luovuttamiseksi lahjan tai edun tarjoamisen tai lupaamisen muodossa, olivatpa ne rahana tai luontoissuorituksena, paitsi silloin, kun niiden todellinen arvo on vähäinen,
  - sellaisten myynninedistämiseen tähtävien kokousten tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuja henkilöitä,
  - sellaisten tieteellisten kongressien tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuja henkilöitä, sekä erityisesti heidän matka- ja majoituskulujensa maksaminen tuossa yhteydessä.
2. Tämä osasto ei koske:
- merkintöjä ja pakkausselosteita, jotka ovat V osaston sääntösten alaisia;
  - kirjeenvaihtoa, johon mahdollisesti liittyy muuta kuin myynninedistämiseen tähtävää aineistoa, jota tarvitaan tiettyyn lääketta koskevaan erityiskysymykseen vastaukseksi;
  - todellisia tietoja ja viiteasiakirjoja, jotka koskevat esimerkiksi pakkausmuutoksia, varoituksia haittavaikutuksista lääke-seurannan perusteella, myyntiluetteloita ja hintalistoja, jos ne eivät sisällä lääketta koskevia tietoja;
  - ihmisten terveyteen tai sairauksiin liittyviä tietoja, jos niillä ei ole edes epäsuoraa yhteyttä lääkkeeseen.

#### 87 artikla

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä mainonta sellaiselta lääkkeeltä, jolle ei ole myönnetty markkinoille saattamista koskevaa lupaa yhteisön oikeuden mukaisesti.
2. Lääkemainonnan on kaikilta osiltaan oltava tuotteen ominaisuuksista laaditun yhteenvedon tietojen mukaista.
3. Lääkemainonnan:
  - on kannustettava lääkkeen järkevään käyttöön esittelemällä se asiallisesti ja liioittelematta sen ominaisuuksia,
  - harhaanjohtavuus on kielletty.

#### 88 artikla

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisten lääkkeiden yleinen mainonta:
  - jotka VI osaston mukaisesti ovat saatavissa ainoastaan lääkemääräyksellä,

- jotka sisältävät psykotrooppisia tai huumausaineita kansainvälisissä sopimuksissa, kuten Yhdistyneiden kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimuksissa, tarkoitettulla tavalla,

- joita 2 kohdan toisen alakohdan mukaisesti ei saa yleisesti mainostaa.

2. Yleisesti saadaan mainostaa sellaisia lääkkeitä, jotka koostumuksensa ja tarkoituksensa perusteella on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi tarvittaessa proviisorin antamilla ohjeilla ilman lääkärin suorittamaa diagnoosia, lääkemääräystä tai hoidon seurantaa.

Jäsenvaltioiden on kiellettävä yleisessä mainonnassa mainitsemasta terapeuttisia vaikutuksia seuraaviin sairauksiin:

- tuberkuloosi,
- sukupuolitaudit,
- muut vakavat tartuntataudit,
- syöpä ja muut kasvainsairaudet,
- krooninen unettomuus,
- diabetes ja muut aineenvaihduntasairaudet.

3. Jäsenvaltioiden on voitava kieltää alueellaan korvattavien lääkkeiden yleinen mainonta.

4. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua kieltoa ei sovelleta teollisuuden suorittamiin ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiin rokotuskampanjoihin.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu kieltä ei estä direktiivin 89/552/ETY 14 artiklan soveltamista.

6. Jäsenvaltioiden on kiellettävä teollisuuden suora, myynninedistämistarkoituksessa tapahtuva lääkkeiden yleinen jakelu; poikkeustapauksissa jäsenvaltiot voivat kuitenkin antaa luvan tällaiseen jakeluun muita tarkoituksia varten.

#### 89 artikla

1. Sen estämättä, mitä 88 artiklassa säädetään, kaiken yleisen lääkemainonnan on:

- a) oltava laadittu siten, että viestin mainonnallinen tarkoitus käy selvästi ilmi ja että valmiste tunnistetaan selvästi lääkkeeksi;
- b) sisällettävä ainakin:
  - lääkkeen nimi, sekä yleisnimi, jos lääke sisältää ainoastaan yhden vaikuttavan aineen,

- lääkkeen oikean käytön kannalta välttämättömät tiedot,
- nimenomainen, helposti luettava kehoitus lukea huolellisesti pakkauselosteen tai ulkoisen pakkauksen ohjeet tapauksen mukaan.

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että yleinen lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen, jos se on ainoastaan tarkoitettu muistuttamaan lääkkeestä.

#### 90 artikla

Yleinen lääkemainonta ei saa sisältää mitään aineistoa, joka:

- a) antaa vaikutelman, että lääkäriissäkäynti tai leikkaus on tarpeeton, erityisesti tarjoamalla diagnoosia tai ehdottamalla hoitoa postin välityksellä;
- b) esittää, että lääkkeen ottamisen vaikutukset ovat taatut, että siihen ei liity epätoivottuja vaikutuksia tai että vaikutukset ovat paremmat tai samanlaiset kuin toisen hoidon tai lääkkeen vaikutukset;
- c) esittää, että henkilön tavanomaista terveyttä voidaan kohentaa lääkettä nauttimalla;
- d) esittää, että lääkkeen nauttimatta jättäminen voisi vaikuttaa henkilön tavanomaiseen terveyteen; tätä kieltoa ei sovelleta 88 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuihin rokotuskampanjoihin;
- e) kohdistetaan ainoastaan tai pääasiassa lapsiin;
- f) viittaa tutkijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöstön tai henkilöiden, jotka eivät kuulu kumpaankaan edellä mainittuun ryhmään, antamiin suosituksiin ja jotka kuuluisuutensa vuoksi voisivat kannustaa käyttämään lääkkeitä;
- g) samastaa lääkkeen elintarvikkeeseen, kosmeettiseen tuotteen tai muuhun kulutustavaraan;
- h) esittää, että lääkkeen turvallisuus tai teho johtuu siitä, että kyseessä on luonnontuote;
- i) voisi kuvaamalla tai esittämällä yksityiskohtaisen sairauskertomuksen johtaa virheelliseen itse tehtyyn diagnoosiin;
- j) viittaa väitteisiin parantumisesta sopimattomin, pelästyttävien tai harhaanjohtavien ilmaisuin;

- k) käyttää sopimattomin, pelästyttävien tai harhaanjohtavien ilmaisuin kuvallisia esityksiä sairauden tai vamman ihmisruumiissa aiheuttamista muutoksista tai lääkkeen vaikutuksesta ihmisruumiiseen tai sen osiin;
- l) mainitsee, että lääkkeelle on myönnetty markkinoille saattamista koskeva lupa.

#### 91 artikla

1. Kaiken lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdistuvan lääkemainonnan on sisällettävä:

- olennaiset tiedot, jotka ovat yhdenmukaisia valmisteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa,
- lääkkeen luovutusluokittelu.

Jäsenvaltiot voivat myös edellyttää, että tällainen mainonta sisältää eri pakkausten myynti- tai ohjehinnat sekä sosiaaliturvajärjestelmien korvausehdot.

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että tällainen lääkkeiden määräämiseen ja luovuttamiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdistuva lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

#### 92 artikla

1. Kaiken lääkettä koskevan asiakirja-aineiston, joka toimitetaan osana tuon valmisteen myynninedistämistä sen määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuille henkilöille, on sisällettävä vähintään 91 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot, ja siinä on ilmoitettava päivämäärä, jolloin se laadittiin tai tarkistettiin viimeksi.

2. Kaikkien tietojen, jotka sisältyvät 1 kohdassa tarkoitettuun asiakirja-aineistoon, on oltava täsmällisiä, ajan tasalla, todennettavia ja riittävän täydellisiä, jotta vastaanottaja voi muodostaa oman käsityksensä asianomaisen lääkkeen terapeuttisesta arvosta.

3. Lääketieteellisistä julkaisuista tai muista tieteellisistä töistä otettujen lainausten, taulukoiden ja muun havainnollistavan aineiston, joita käytetään 1 kohdassa tarkoitettussa aineistossa, on oltava tarkasti toistettuja, ja niiden lähde on osoitettava täsmällisesti.

#### 93 artikla

1. Yrityksen, jonka palveluksessa lääke-esittelijät ovat, on annettava heille riittävä koulutus, ja heillä tulee olla riittävät tieteelliset tiedot, jotta he pystyvät antamaan esittelemistään lääkkeistä täsmälliset ja mahdollisimman täydelliset tiedot.

2. Jokaisen käynnin aikana lääke-esittelijöiden on annettava tapaamilleen henkilöille tai pidettävä heidän saatavillaan yhteenveto valmisteen ominaisuuksista jokaisesta esittämästään lääkkeestä sekä, jos jäsenvaltion lainsäädäntö sen sallii, edellä 91 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut tiedot hinnasta ja korvausehdoista.

3. Lääke-esittelijöiden on toimitettava 98 artiklan 1 kohdassa tarkoitettulle tutkimuslaitokselle kaikki tiedot mainostamansa lääkkeen käytöstä, erityisesti mahdollisista epätoivoituista vaikutuksista, jotka heidän tapaamansa henkilöt ilmoittavat heille.

#### 94 artikla

1. Mainostettaessa lääkkeitä henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa niitä, ei tällaisille henkilöille saa antaa, tarjota tai luvata lahjoja, rahallista hyötyä tai luontoisetua, elleivät ne ole arvoltaan vähäisiä ja liity jollain tavoin lääkärin ammatin harjoittamiseen tai apteekkitoimintaan.

2. Vieraanvaraisuuden on myynninedistämistapahtumissa aina oltava kohtuullisella tasolla ja toissijaista kokouksen pääasialliseen tarkoitukseen nähden, eikä sitä saa ulottaa muihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöstöön.

3. Henkilöt, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa lääkkeitä, eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään 1 kohdassa kiellettyä tai 2 kohdan vastaista kannustinta.

4. Mitä 1, 2 ja 3 kohdassa säädetään, ei vaikuta jäsenvaltioissa olemassa oleviin toimenpiteisiin tai kauppatapoihin, jotka koskevat hintoja, voittomarginaaleja ja alennuksia.

#### 95 artikla

Mitä 94 artiklan 1 kohdassa säädetään, ei estä vieraanvaraisuuden tarjoamista, suoraan tai välillisesti, puhtaasti ammatillisissa tai tieteellisissä tarkoituksissa järjestetyissä tapahtumissa; tällaisen vieraanvaraisuuden on aina oltava kohtuullisella tasolla ja pysyttävä toissijaisena kokouksen tieteelliseen päätarkoitukseen nähden, eikä sitä saa ulottaa muihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöstöön.

#### 96 artikla

1. Ilmaisnäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti ainoastaan lääkkeiden määräämiseen oikeutetuille henkilöille seuraavien edellytyksin:

- a) näytteiden määrä vuotta ja lääkkeen määräämiseen oikeutettua henkilöä kohden on rajoitettu;
- b) kaiken näytteiden jakamisen on tapahduttava lääkkeen määräämiseen oikeutetun henkilön kirjallisesta pyynnöstä, joka on päivätty ja allekirjoitettu;

c) näytteiden toimittajien on ylläpidettävä riittävää valvontaa vastuujärjestelmää;

d) jokaisen näytteen on vastattava pienintä markkinoilla olevaa pakkauskokoa;

e) jokainen näyte on merkittävä tekstillä "ilmainen lääkenäyte - ei myytäväksi" tai muulla vastaavan sisältöisellä selityksellä;

f) jokaiseen näytteeseen on liitettävä jäljennös valmisteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta;

g) sellaisista lääkkeistä, jotka sisältävät kansainvälisten sopimusten, kuten Yhdistyneiden kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimusten, tarkoittamia psykotrooppisia tai huumausaineita, ei saa jakaa näytteitä.

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisärajoituksia tiettyjen lääke-näytteiden jakelulle.

#### 97 artikla

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkemainonnan valvomiseksi on olemassa riittävät ja tehokkaat menetelmät. Tällaisten menetelmien, jotka voivat perustua ennakkotarkastusjärjestelmään, on joka tapauksessa sisällettävä säännökset, joiden mukaisesti henkilöt tai järjestöt, joiden edun katsotaan kansallisen lainsäädännön mukaan edellyttävän minkä tahansa tämän osaston kanssa yhteensopimattoman mainoksen kieltämisestä, voivat nostaa kanteen sellaista mainontaa vastaan tai saattaa kyseisen mainoksen sellaisen hallintoviranomaisen käsiteltäväksi, joka on toimivaltainen joko ratkaisemaan valitukset tai ryhtymään tarpeellisiin oikeudellisiin toimenpiteisiin.

2. Jäsenvaltioiden on annettava 1 kohdassa tarkoitettujen säännösten mukaisesti tuomioistuimille tai hallintoviranomaisille sellaiset valtuudet, joilla ne voivat, katsoessaan sellaiset toimenpiteet tarpeellisiksi ottaen huomioon kaikki asiaan liittyvät etunäkökohdat ja erityisesti yleisen edun:

- määrätä harhaanjohtavan mainonnan keskeyttäväksi tai toteuttaa tarpeellisia toimenpiteitä keskeyttämisen määräämiseksi, tai
- jos harhaanjohtavaa mainontaa ei ole vielä julkaistu, mutta julkaiseminen on lähellä, kieltää sellaisen mainonnan tai toteuttaa tarpeellisia toimenpiteitä kiellon määräämiseksi sen julkaisemiselle,

vaikka varsinaisesta tappiosta tai vahingosta taikka mainostajan tarkoituksellisuudesta tai laiminlyönnistä ei olisi näyttöä.

3. Jäsenvaltioiden on huolehdittava 2 kohdassa tarkoitetuista toimenpiteistä, jotta ne voidaan toteuttaa nopealla menettelyllä tilapäisesti tai pysyvästi.

Jokainen jäsenvaltio päättää kumman ensimmäisessä alakohdassa säädetyistä vaihtoehdosta se valitsee.

4. Jäsenvaltiot voivat antaa tuomioistuimille tai hallintoviranomaisille harhaanjohtavan, lopullisella päätöksellä keskeytetäväksi määrätyn mainonnan jatkuvien vaikutusten poistamiseksi valtuudet:

- vaatia tuon päätöksen julkaisemista kokonaan tai osittain ja sellaisessa muodossa kuin ne pitävät riittävänä,
- vaatia lisäksi oikaisun julkaisemista.

5. Mitä 1–4 kohdassa säädetään, ei sulje pois itsesääntelytoimielinten suorittamaa lääkemainonnan vapaaehtoista valvontaa ja näihin toimielimiin turvautumista, jos asioiden käsittely tällaisissa toimielimissä on mahdollista asian 1 kohdassa tarkoitettujen oikeudellisten tai hallinnollisten menettelyjen lisäksi.

#### 98 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on perustettava yritykseensä tutkimuslaitos, joka on vastuussa hänen markkinoille saattamiaan lääkkeitä koskevista tiedoista.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on:

- pidettävä lääkemainonnan valvonnasta vastaavien viranomaisten tai toimielinten saatavilla tai toimittaa niille näyte kaikista hänen yrityksestään alkunsa saavista mainoksista sekä selvitys, joka osoittaa mainoksen kohderyhmän, levittämistavan ja ensimmäisen levittämispäivämäärän;
- varmistettava, että hänen yrityksensä lääkemainonta on tämän osaston vaatimusten mukaista;
- osoitettava, että hänen yrityksensä palkkaamat lääke-esittelijät ovat riittävän koulutettuja ja täyttävät heille 93 artiklan 2 ja 3 kohdassa asetetut velvollisuudet;
- toimitettava lääkemainonnan valvonnasta vastaaville viranomaisille tai toimielimille tehtävien suorittamiseksi tarvittavat tiedot ja apu;
- varmistettava, että lääkemainonnan valvonnasta vastaavien viranomaisten tai toimielinten tekemiä päätöksiä noudatetaan heti ja täydellisesti.

#### 99 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että tämän osaston säännöksiä sovelletaan, ja

päätettävä erityisesti rangaistuksista, joita määrätään, jos tämän osaston säännöksiä täytäntöönpannaessa annettuja säännöksiä rikotaan.

#### 100 artikla

Edellä 13 artiklan 2 kohdassa ja 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden mainonnan on oltava tämän osaston säännösten mukaista, lukuun ottamatta 87 artiklan 1 kohtaa.

Kuitenkin ainoastaan 69 artiklan 1 kohdassa määriteltyjä tietoja saadaan käyttää tällaisten lääkkeiden mainonnassa.

Lisäksi jokainen jäsenvaltio voi kieltää alueellaan minkä tahansa 13 artiklan 2 kohdassa ja 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden mainonnan.

### IX OSASTO

#### LÄÄKEVALVONTA

#### 101 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet rohkaistakseen lääkäreitä ja muita terveyden alan ammattilaisia ilmoittamaan oletetuista epätoivoista vaikutuksista toimivaltaisille viranomaisille.

Jäsenvaltiot voivat asettaa lääkäreille ja muille terveyden alan ammattilaisille oletettujen vakavien tai odottamattomien epätoivottujen vaikutusten ilmoittamista koskevia erityisiä vaatimuksia, erityisesti silloin, kun ilmoitus on markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen edellytys.

#### 102 artikla

Varmistaakseen yhteisössä sallittuja lääkkeitä koskevien aiheellisten lainsäädännöllisten päätösten tekemisen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ilmenevistä lääkkeen epätoivoista vaikutuksista kerättyjen tietojen osalta jäsenvaltioiden on perustettava lääkevalvontajärjestelmä. Tällä järjestelmällä kerätään lääkkeiden valvontaan tarvittavia tietoja, erityisesti niiden epätoivoista vaikutuksista ihmiseen, ja arvioidaan nämä tiedot tieteellisesti.

Näitä tietoja on verrattava lääkkeiden kulutusta koskeviin tietoihin.

Tässä järjestelmässä on myös otettava huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot lääkkeiden virheellisestä käytöstä ja väärinkäytöstä, jolla voi olla vaikutusta niiden etujen ja vaarojen arviointiin.

#### 103 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 vierailleille lääkäreille ilmoitettuja oletettavia epätoivottuja vaikutuksia koskevat tiedot kerätään ja käsitellään siten, että ne ovat saatavissa vähintään yhdessä paikassa;
- b) valmistella toimivaltaisille viranomaisille 104 artiklassa tarkoitettuja kertomuksia näiden viranomaisten vaatimassa muodossa 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti;
- c) taata, että toimivaltaisten viranomaisten tekemiin pyyntöihin lääkkeen vaarojen ja etujen arvioimiseksi tarvittavien lisätietojen saamiseksi vastataan täydellisesti ja nopeasti, myös kyseisen lääkkeen myynnin tai määräysten määrän osalta;
- d) toimittaa toimivaltaisille viranomaisille kaikki muut lääkkeen etujen ja vaarojen arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot, mukaan lukien tarvittavat tiedot luvan saamisen jälkeistä turvallisuustutkimuksista.

#### 104 artikla

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

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on kirjattava kaikki terveyden alan ammattilaisten hänen tietoonsa tuomat epäillyt vakavat epätoivotut vaikutukset 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 kirjattava kaikki muut epäillyt vakavat epätoivotut vaikutukset, jotka täyttävät 106 artiklan 1 kohdassa mainittujen ohjeiden mukaiset raportointiperusteet ja joista hänen kohtuudella voidaan odottaa tietävän, ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tietojen saamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa vaikutukset ilmenivät.

4. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava, että kaikista kolmannen maan alueella ilmenneistä, terveyden alan ammattilaisten hänen tietoonsa tuomista epäillyistä vakavista odottamattomista epätoivottuista vaikutuksista ilmoitetaan viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tietojen saamisesta 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti siten, että ne ovat viraston ja sen jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten käytettävissä, jossa lääke on saanut luvan.

5. Niiden lääkkeiden osalta, joiden katsotaan kuuluvan direktiivin 87/22/ETY soveltamisalaan tai joihin on voitu sovel-

taa tämän direktiivin 17 ja 18 artiklassa ja tämän direktiivin 28 artiklan 4 kohdassa säädettyjä vastavuoroisen tunnustamisen menettelyjä, sekä niiden lääkkeiden osalta, joihin on sovellettu tämän direktiivin 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyjä menettelyjä, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava myös että kaikista yhteisössä ilmenneistä epäillyistä vakavista epätoivottuista vaikutuksista ilmoitetaan viitejäsenvaltion tai viitejäsenvaltion puolesta toimivan toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovittavassa muodossa ja aikataulussa siten, että tiedot ovat viitejäsenvaltion käytettävissä.

6. Jos muita vaatimuksia ei ole asetettu markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen edellytykseksi tai 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuissa ohjeissa luvan antamisen jälkeen, kaikki epätoivottuja vaikutuksia koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille säännöllisten turvallisuuskatsauksien muodossa joko viipymättä pyynnöstä tai seuraavin määräajoin; joka kuudes kuukausi ensimmäisen 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 lääkkeen eduista ja vaaroista.

7. 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 <sup>(1)</sup> säädettyä menettelyä noudattaen.

#### 105 artikla

1. Virasto perustaa yhteisössä markkinoille saatettavia lääkkeitä koskevien lääkevalvontatietojen vaihtamisen helpottamiseksi yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa tietojenkäsittelyverkon, jonka tarkoituksena on antaa toimivaltaisille viranomaisille mahdollisuus saada tiedot käyttöönsä samanaikaisesti.

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitettujen verkkojen avulla varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä epäillyistä vakavista odottamattomista epätoivottuista vaikutuksista tehdyt ilmoitukset saatetaan viraston ja muiden jäsenvaltioiden saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

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

<sup>(1)</sup> 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).

## 106 artikla

1. Lääketurvatoimintaa koskevien tietojen vaihdon helpottamiseksi yhteisössä komissio laatii ohjeet epätoivottuja vaikutuksia koskevien kertomusten keräämiseksi, tarkistamiseksi ja esittämiseksi kuultuaan virastoa, jäsenvaltioita ja muita, joita asia koskee; näihin ohjeisiin sisältyvät muun muassa tekniset vaatimukset lääkevalvontatietojen sähköiselle vaihdolle kansainvälisesti sovitussa muodossa; komissio julkaisee viittauksen kansainvälisesti sovitettuun lääketieteen terminologiaan.

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

2. Edellä 1 artiklan 11–16 kohdassa esitettyjen määritelmien ja tässä luvussa esitettyjen periaatteiden tulkinnan osalta markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan ja toimivaltaisten viranomaisten on tukeuduttava 1 kohdassa tarkoitettuihin suuntaviivoihin.

## 107 artikla

1. Kun jäsenvaltio katsoo lääkevalvontatietojen arvioinnin perusteella, että markkinoille saattamista koskeva lupa on peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan taikka sitä on muutettava 106 artiklan 1 kohdassa mainittujen ohjeiden mukaisesti, sen on ilmoitettava siitä virastolle, muille jäsenvaltioille ja lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

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

## 108 artikla

Kaikki 101–107 artiklan säännösten ajan tasalle saattamiseksi mahdollisesti tarvittavat muutokset tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi on tehtävä 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä menettelyä noudattaen.

## X OSASTO

**IHMISVERESTÄ JA -VERIPLASMASTA PERÄISIN OLEVIA LÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISSÄÄNNÖKSET**

## 109 artikla

1. Ihmisverta tai -veriplasmaa lääkkeen valmistuksen lähtöaineena käytettäessä jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet infektioitautien leviämisen ehkäisemiseksi. Sikäli kuin 121 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen muutokset kattavat Euroopan farmakopean verta ja veriplasmaa koskevien mono-

grafioiden ohella tämän, tulee näihin toimenpiteisiin sisältyä Euroopan Neuvoston ja Maailman terveysjärjestön suosittelemat toimenpiteet, erityisesti koskien veren ja plasman luovuttajien valintaa ja tutkimista.

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ihmisveren ja -veriplasman luovuttajat ja luovutuskeskukset ovat aina selvästi tunnistettavissa.

3. Myös kolmansista maista ihmisverta tai -veriplasmaa tuovien on annettava kaikki 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen turvallisuustakeet.

## 110 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet yhteisön omavaraisuuden edistämiseksi ihmisveren tai -plasman suhteen. Tätä tarkoitusta varten niiden tulee edistää vapaaehtoista, maksutonta veren ja veriplasman luovutusta ja toteuttaa tarpeelliset toimenpiteet vapaaehtoisista maksuttomista luovutuksista tulevaan ihmisvereen ja -veriplasmaan perustuvien valmisteiden tuotannon ja käytön kehittämiseksi. Niiden tulee antaa tällaiset toimenpiteet komissiolle tiedoksi.

## XI OSASTO

**VALVONTA JA RANGAISTUKSET**

## 111 artikla

1. Kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee toistuvien tarkastuksin varmistaa, että lääkkeitä säänteleviä lainsäädännön vaatimuksia noudatetaan.

Toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten on suoritettava nämä tarkastukset ja heillä on oltava toimivalta:

- tarkastaa tuotanto- tai kaupalliset laitokset ja kaikki laboratoriot, joille valmistusluvan haltija on 20 artiklan mukaisesti antanut tarkastukset tehtäväksi;
- ottaa näytteitä;
- tutkia mikä tahansa tarkastuksen tarkoitukseen liittyvä asiakirja, jollei muuta johdu jäsenvaltioissa 21 päivänä toukokuuta 1975 voimassa olevista säännöksistä, jotka rajoittavat tätä mahdollisuutta valmistusmenetelmien kuvauksen osalta.

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että immunologisten valmisteiden valmistuksessa käytetyt valmistusprosessit ovat oikein validoidut ja niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta.

3. Jokaisen 1 kohdassa tarkoitettujen tarkastusten jälkeen toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten tulee antaa kertomus siitä, noudattaako valmistaja 47 artiklassa tarkoit-

tuja hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita lääkkeiden valmistuksessa. Näiden kertomusten sisältö tulee toimittaa sille valmistajalle, johon tarkastus kohdistuu.

#### 112 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ja tarvittaessa valmistusluvan haltija, toimittavat todisteet 8 artiklan 3 kohdan h alakohdassa tarkoitettulla myyntilupamenettelyllä vahvistettujen menetelmien mukaisesti suoritettuihin lääkkeen tai valmistusaineiden tutkimuksista ja valmistusprosessin välivaiheessa suoritettuihin tutkimuksista.

#### 113 artikla

Sen soveltamiseksi mitä 112 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia, että immunologisten valmisteiden tai ihmisvereen tai -plasmaan perustuvien lääkkeiden valmistajat luovuttavat toimivaltaisille viranomaisille jäljennökset kaikista pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön 51 artiklan mukaisesti allekirjoittamista tarkastuskertomuksista.

#### 114 artikla

1. Jos jäsenvaltio pitää sitä kansanterveyden kannalta tarpeellisena, se voi vaatia, että:

- elävien rokotteiden,
- pikkulasten ja muiden riskiryhmien primaariseen rokotukseen käytettävien immunologisten lääkkeiden,
- kansanterveydellisissä rokotusohjelmissä käytettävien immunologisten lääkkeiden,
- uusien immunologisten lääkkeiden taikka uutta tai muunneltua tai kyseiselle valmistajalle uutta teknologiaa käyttämällä valmistettujen immunologisten lääkkeiden, yleensä markkinoille saattamista koskevassa luvassa mainittuna siirtymäaikana,

markkinoille saattamista koskevan luvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta pakkaamattomasta valmisteesta tai lääke-erästä valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun laboratorion tutkittavaksi ennen liikkeelle laskemista, paitsi, jos kyse on toisessa jäsenvaltiossa valmistetusta erästä ja jos tämän jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on aikaisemmin tutkinut kyseessä olevan erän ja ilmoittanut sen olevan laatuvaatimusten mukaisen. Jäsenvaltioiden tulee varmistaa, että kaikki tällaiset tutkimukset saatetaan loppuun 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

2. Jos jäsenvaltion lainsäädännössä säädetään kansanterveyden turvaamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta pakkaamattomasta tai lopullisesta valmiste-erästä valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun

laboratorion tutkittavaksi ennen kuin ne lasketaan liikkeelle, jos toisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset eivät ole aiemmin tutkineet kyseessä olevaa erää ja ilmoittaneet sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset. Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

#### 115 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistus- ja puhdistusprosessit ovat oikein validoidut, niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta ja niillä taataan, sikäli kuin se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, ettei ominaisia viruskontaminaatioita esiinny. Tätä varten valmistajien on ilmoitettava toimivaltaisille viranomaisille patogeenisten virusten, jotka voivat levitä ihmisvereen tai -plasmaan perustuvien lääkkeiden välityksellä, vähentämiseen tai tuhoamiseen käyttämänsä menetelmä. Toimivaltainen viranomainen voi luovuttaa näytteet pakkaamattomasta valmisteesta tai lääkkeestä valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun laboratorion tutkittavaksi, joko 19 artiklan mukaisesti tapahtuvan hakemuksen arvioinnin yhteydessä tai sen jälkeen kun markkinoille saattamista koskeva lupa on myönnetty.

#### 116 artikla

Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on peruutettava lääkkeen markkinoille saattamista koskeva lupa tilapäisesti tai kokonaan, jos lääke osoittautuu tavanomaisesti käytettynä haitalliseksi tai sillä ei ole terapeuttista tehoa tai sillä ei ole laadun ja määrän osalta ilmoitettua koostumusta. Lääkkeellä ei katsota olevan terapeuttista tehoa, kun on osoitettu, että sillä ei voida saavuttaa hoidollisia tuloksia.

Markkinoille saattamista koskeva lupa on peruutettava tilapäisesti tai kokonaan, jos ilmenee, että 8 artiklan sekä 10 artiklan 1 ja 11 kohdan mukaisesti toimitetuissa asiakirjoissa esitetyt tiedot ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 23 artiklan mukaisesti tai 112 artiklassa tarkoitettuja tutkimuksia ei ole suoritettu.

#### 117 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava, tämän kuitenkin rajoittamatta 116 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden soveltamista, kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen jakelu kielletään ja lääke vedetään pois markkinoilta, jos:

- a) lääke osoittautuu haitalliseksi tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;
- b) siltä puuttuu terapeuttinen teho;
- c) sen koostumusta laadun ja määrien suhteen ei ole ilmoitettu; tai

d) lääkkeen ja/tai valmistusaineiden tutkimista ja tutkimuksia valmistusprosessin välivaiheessa ei ole suoritettu tai jos jotakin muuta valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole täytetty.

2. Toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa valmisteen jakelukiellon tai markkinoilta poisvetämisen koskemaan kiistanalaisia eräiä.

#### 118 artikla

1. Toimivaltaisen viranomaisen tulee tilapäisesti tai kokonaan peruuttaa valmistuslupa valmisteryhmän tai kaikkien valmistajien osalta, jos jokin 41 artiklassa säädetty edellytys ei enää täyty.

2. Edellä 117 artiklassa määriteltyjen toimenpiteiden lisäksi toimivaltainen viranomainen voi tilapäisesti määrätä lääkkeiden valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin keskeytettäväksi taikka tilapäisesti tai kokonaan peruuttaa valmistusluvan valmisteryhmän tai kaikkien valmistajien osalta, jos 42, 46, 51 ja 112 artiklaa ei noudateta.

#### 119 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin, ottaen kuitenkin huomioon 14 artiklan 3 kohdan säännökset.

### XII OSASTO

#### PYSYVÄ KOMITEA

#### 120 artikla

Muutokset, jotka ovat tarpeen liitteen I mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen, annetaan 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

#### 121 artikla

1. Komissiota avustaa lääkintäalan kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettujen direktiivien mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen käsittelevä ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden pysyvä komitea, 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 määräaika on kolme kuukautta.

3. Pysyvä komitea vahvistaa työjärjestyksensä.

### XIII OSASTO

#### YLEISET SÄÄNNÖKSET

#### 122 artikla

Jäsenvaltion on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen sellaiset tiedot, jotka ovat tarpeellisia valmistuslupien tai markkinoille saattamista koskevien lupien edellytysten täyttämisen takaamiseksi.

Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä viipymättä toimitettava 111 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen kertomusten toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille. Jos kertomukset vastaanottava jäsenvaltio niitä tarkasteltuaan katsoo, ettei se voi hyväksyä kertomukset vahvistaneen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tekemiä johtopäätöksiä, sen tulee esittää kyseessä oleville toimivaltaisille viranomaisille perustelunsa ja pyytää lisätietoja. Kyseessä olevien jäsenvaltioiden tulee pyrkiä yhteisymmärrykseen. Niissä tapauksissa, joissa on vakavia käsitseroja, yhden kyseessä olevista jäsenvaltioista tulee tarvittaessa ilmoittaa asiasta komissiolle.

#### 123 artikla

1. Jokaisen jäsenvaltion on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämistä, markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen hylkäämistä tai markkinoille saattamista koskevan luvan peruuttamista koskevat päätökset sekä markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen hylkäämistä tai markkinoille saattamista koskevan luvan peruuttamista koskevan päätöksen kumoaminen tai valmisteen kaupasta poisvetämistä koskeva päätös yhdessä päätösten perustelujen kanssa saatetaan viipymättä viraston tietoon.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on velvollinen saattamaan viipymättä kyseessä olevien jäsenmaiden tietoon kaikki ne toimenpiteensä, jotka hän on toteuttanut keskeyttääkseen lääkkeen saattamisen markkinoille tai poistaakseen sen markkinoilta ilmoittaen samalla perusteet toimenpiteille, jos ne koskevat lääkkeen tehoa tai kansanterveyden turvaamista. Jäsenvaltioiden tulee huolehtia, että tämä tieto saatetaan viraston tietoon.

3. Jäsenvaltioiden on varmistuttava, että aiheelliset tiedot 1 ja 2 kohdan mukaisesti suoritetuista toimenpiteistä, jotka voivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa maissa, saatetaan viipymättä yhdessä virastolle osoitetun jäljennöksen kanssa Maailman terveysjärjestön tietoon.

4. Komissio julkaisee vuosittain luettelon yhteisössä kielletyistä lääkkeistä.

*124 artikla*

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen yhteisössä valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten lääkkeiden laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 122 ja 123 artiklassa tarkoitetut tiedot.

*125 artikla*

Tässä direktiivissä tarkoitetut jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.

Päätöksestä on annettava tieto asianomaiselle, jolle tulee samalla selvittää voimassa olevan lainsäädännön mukaiset muutoksenhakumahdollisuudet sekä määräjat muutoksenhauille.

Jokaisen jäsenvaltion on julkaistava lääkevalmisteiden markkinoille saattamista koskevien lupien myöntämisestä ja lupien peruuttamisesta tehdyt päätökset virallisessa julkaisussaan.

*126 artikla*

Lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevaa lupaa ei saa evätä eikä lupaa peruuttaa tilapäisesti eikä peruuttaa kokonaan muilla kuin tässä direktiivissä säädetyillä perusteilla.

Päätöstä lääkkeen valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin tilapäisestä keskeyttämisestä, lääkkeen jakelun kieltämisestä tai markkinoilta pois vetämisestä ei saa tehdä muilla kuin 117 ja 118 artiklassa säädetyillä perusteilla.

*127 artikla*

1. Valmistajan, viejän tai kolmannen tuovan maan viranomaisten pyynnöstä jäsenvaltion on todistettava, että lääkkeen valmistajalla on valmistuslupa. Antaessaan tällaisia todistuksia jäsenvaltioiden tulee noudattaa seuraavia vaatimuksia:

- a) niiden on otettava huomioon voimassa olevat Maailman terveysjärjestön hallinnolliset järjestelyt,

- b) niiden on toimitettava viintiin tarkoitetuista, alueellaan luvan saaneista lääkkeistä valmisteen ominaisuuksia koskeva yhteenveto, sellaisena kuin se on hyväksytty 21 artiklan mukaisesti.

2. Jos valmistajalla ei ole lupaa saattaa tuote markkinoille, valmistajan on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetun todistuksen vahvistamisesta vastaaville viranomaisille ilmoitus, jossa selostetaan miksi myyntilupaa ei ole.

## XIV OSASTO

**LOPPUSÄÄNNÖKSET***128 artikla*

Kumotaan direktiivit 65/65/ETY, 75/318/ETY, 75/319/ETY, 89/342/ETY, 89/343/ETY, 89/381/ETY, 92/25/ETY, 92/26/ETY, 92/27/ETY, 92/28/ETY ja 92/73/ETY sellaisina kuin ne ovat muutettuina liitteessä II olevassa A osassa luetteluilla direktiiveillä, sanotun kuitenkin rajoittamatta jäsenvaltioiden velvoitteita, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä.

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

*129 artikla*

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

*130 artikla*

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 6 päivänä marraskuuta 2001.

*Euroopan parlamentin puolesta*

*Puhemies*  
N. FONTAINE

*Neuvoston puolesta*

*Puheenjohtaja*  
D. REYNERS

## LIITE I

**LÄÄKKEIDEN TUTKIMISEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TOKSIKOLOGIS-FARMAKOLOGISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT**

## JOHDANTO

Markkinoille saattamista koskevaan hakemukseen 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä neljässä osassa, tämän liitteen vaatimusten mukaisesti ja ottaen huomioon komission ohjeet, jotka ovat julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä 2: *Tiedonanto ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden 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 julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä 3 ja sen liitteissä: *Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat ohjeet*.

Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen, olivatpa ne tuotteen kannalta suotuisia tai kielteisiä. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä kokeista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty. Lisäksi etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen on kaikki asiakirjoja muuttavat ja uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä asiakirja-aineistossa, sekä lääke-seurantakertomukset toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Tämän liitteen yleisissä jaksoissa määritellään vaatimukset kaikille lääkeluokille, ja niitä täydentävät jaksot, jotka sisältävät erityisiä lisävaatimuksia radiofarmaseuttisille lääkkeille ja biologisille lääkkeille, kuten immunologisille lääkkeille ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin oleville lääkkeille. Biologisia lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset soveltuvat myös asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevassa A osassa ja B osan ensimmäisessä luettelakohdassa tarkoitetuilla prosesseilla tuotettuihin lääkkeisiin.

Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY<sup>(1)</sup> mukaisesti.

## 1 OSA

**YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA****A. Hallinnolliset tiedot**

Lääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen / vaikuttavien aineiden nimi/nimet, sekä lääke-muoto, annostelutapa, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien pakkaus.

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 asiakirjaneiteiden määrä ja tarvittaessa toimitetut näytteet.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty 40 artiklassa, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 11 artiklan mukaisista tuotteen ominaisuuksista koskevista yhteenvetoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

**B. Yhteenveto tuotteen ominaisuuksista**

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

(<sup>1</sup>) EYVL L 358, 18.12.1986, s. 1.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselostuksista.

### C. Asiantuntijalausunnot

Asiantuntijalausunnot on 12 artiklan 2 kohdan mukaisesti toimitettava kemiallisesta, farmaseuttisesta, biologisesta, farmakologis-toksikologisesta ja kliinisestä asiakirja-aineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi lääkkeen laadusta sekä eläimillä ja ihmisillä suoritetuista kokeista ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Lausunto on laadittava siten, että lukija ymmärtää selvästi lääkkeen ominaisuudet, laadun, tarkastusmenetelmät, esitetyt eritelvät, turvallisuuden, tehon sekä sen edut ja haitat.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto asiantuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvetöjen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston 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 toiminnasta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

## 2 OSA

### LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET KOKEET

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

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 valmistusmenetelmällä. Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

### A. Aineosien laadullinen ja määrällinen koostumus

Ilmoitukset ja asiakirjat, jotka 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

#### 1. Laadullinen koostumus

##### 1.1. 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 potilaalle annettavaksi tarkoitettujen farmaseuttisten aineiden ulompien kuorien aineiden, kuten kapselien, gelatiinikapselien, rektaalikapselien

nimeä tai kuvausta.

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

##### 1.2. Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Tiedot radionuklidin alkuperästä on ilmoitettava. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on esitettävä.

Generaattorissa sekä emo että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

2. Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:
- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan,
  - muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleinen nimi tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; tuotteista, joilla ei ole yleistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla yksityiskohdilla,
  - väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY <sup>(1)</sup> niille osoitettua E-tunnusta.

### 3. Määrällinen koostumus

- 3.1. Lääkkeiden sisältämien vaikuttavien aineiden "määrällisen koostumuksen" antamiseksi on välttämätöntä, asianomaisen lääkemuodon mukaisesti, määritellä 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 valmisteen käytettävissä olevan tilavuuden, tarvittaessa myös käyttövalmiina,
  - tippoina annosteltavien lääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä valmisteen 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 määrämittä kohden.
- 3.2. Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.
- 3.3. Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan markkinoille saattamista koskevaa lupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa Euroopan yhteisön jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellainen 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.
- 3.4. Allergeeneista on määrällinen koostumus ilmoitettava biologisen aktiivisuuden yksikköinä, lukuun ottamatta selvästi määriteltäviä allergeeneja, joiden väkevyys voidaan ilmoittaa painona tilavuusyksikköä kohden.
- 3.5. Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona 3.3 kohdan mukaisesti, voi olla soveltumatta radiofarmaseuttisille lääkkeille. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tietyinä päivinä ja tarvittaessa tietyinä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

### 4. Farmaseuttinen tuotekehitys

- 4.1. 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.

(<sup>1</sup>) EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna vuoden 1985 liittymisi kirjalla.



- 4.2. Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on ilmoitettava kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakaantumiseen.

**B. Kuvaus valmistustavasta**

1. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 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 tuotteet, jotka häviävät valmistuksen aikana, on mainittava; yliannostus on osoitettava ja perusteltava,
  - kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia kokeita varten, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tällaiset kokeet lopputuotteen laadun tarkastamisen kannalta tarpeelliseksi,
  - kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta,
  - steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista.
2. Radiofarmaseuttisten valmistussarjojen osalta on valmistustavan kuvauksen sisällettävä myös täydelliset tiedot valmistussarjan valmistuksesta ja tiedot toteutettavista toimenpiteistä radioaktiivisen lääkkeen tuottamiseksi.

Radionuklideista on ilmoitettava asiaan liittyvät ydinreaktiot.

**C. Lähtöaineiden tarkastus**

1. Tässä jaksossa '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 jonka laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön,

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa 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 valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan h ja i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luetuna erien analysointi, varsinkin käytettyjen vaikuttavien aineiden ainesosien laadunvalvontaa koskevat analyysit. Ilmoitukset 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 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analysointimenettelyjen 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 ehdotettava sopiva analysointimenettely.

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 haltijalta soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan 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.

## 1.2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa

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

- a) aineen nimitys, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;
- b) aineen kuvaukseen, samanlaisessa muodossa kuin *Euroopan farmakopeassa*, on tarvittaessa liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta; 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) tunnistamismenetelmät voidaan esittää tuotteen tuotannossa käytettyjen täydellisten tekniikkojen ja tavanomaisesti suoritettavien kokeiden muodossa;
- d) puhtauskokeet on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia;
- e) kun on kysymys monimutkaisista kasvi-, eläin- tai ihmisperäisistä tuotteista, on erotettava sellainen tapaus, jossa useat farmakologiset vaikutukset tekevät pääasiallisten ainesosien kemiallisen, fysikaalisen tai biologisen tarkastuksen välttämättömäksi, ja sellainen tapaus, jossa tuotteet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen vahvuuden määrittäminen;
- f) käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä aineita on esitettävä toimenpiteet, joilla varmistetaan mahdollisten patogeenisten tekijöiden esiintymättömyys;
- g) radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus;
- h) mahdolliset lähtöaineen säilytystä koskevat varotoimenpiteet ja tarvittaessa säilytyksen pisin sallittu kestoaika ennen kuin uusi koe on suoritettava.

1.3. Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

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

- kideuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, soveltuviissa tapauksissa jauhamisen jälkeen,
- hydrataatiotila,
- öljy/vesi jakaantumiskerroin <sup>(1)</sup>.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta yksinomaan liuoksina käytettäviin aineisiin.

2. Biologisiin lääkkeisiin, kuten immunologisiin lääkkeisiin ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin sovelletaan tämän kohdan vaatimuksia.

Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia aineita, joita käytetään lääkkeen valmistuksessa; tähän sisältyvät lääkkeen ja tarvittaessa sen pakkauksen ainesosat siten, kuin edellä A jakson 1 kohdassa on tarkoitettu, sekä lähdeaineet, kuten mikro-organismit, joko kasvi- tai eläinperäiset kudokset, solut tai ihmis- tai eläinperäiset biologiset nesteet (veri mukaan luettuna), ja bioteknologiset solurakenteet. Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat tuotantosuunnitelma, puhdistus/inaktivaatiosprosessit validointineen ja kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tehtävänä on varmistaa lopputuote-erien laatu, turvallisuus ja yhdenmukaisuus.

- 2.1. Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.
- 2.2. Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja, jos mahdollista, lähdeaineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

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

- 2.3. Aina kun se on mahdollista, on rokotetuotannon perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin; seerumeja varten on käytettävä määriteltyjä lähtöaineseoksia.

Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös tuotantovaiheessa.

- 2.4. Allergeenien lähdeaineiden vaatimukset ja tarkastusmenettelyt on esitettävä mahdollisimman yksityiskohtaisesti. Kuvaukseen on sisällyttävä keräystä, esikäsittelyä ja säilytystä koskevat tiedot.
- 2.5. Ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähdeaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvailtava ja osoitettava asiakirjalla.

Määriteltyjä lähdeaineseoksia on käytettävä.

3. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

**D. Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi**

Hakijan on osoitettava, että kyseistä lääkettä valmistetaan komission julkaisun *Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä* 3 osassa julkaiseman lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevien, tarvittaessa ajantasaistettavien ohjeiden mukaisesti.

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

**E. Valmistuksen välituotteille suoritettavat tarkastukset**

1. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan h ja i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti tiedot, jotka koskevat välituotteille 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 vahvuusmääritykset (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.

2. Biologisten lääkkeiden, immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta toimivat ohjeina Maailman terveysjärjestön suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssperusteet (*Biologisten tuotteiden normit*) kaikille valmistuksen aikaisille tarkastuksille, joita ei määritellä *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa.

Inaktivoitujen tai detoksifioitujen rokotteiden osalta on tehokas inaktivaatio tai detoksifikaatio varmennettava jokaisen tuotantojakson aikana, jollei tämä tarkastus riipu kokeesta, johon herkkien eläinten saatavuus on rajallista. Tässä tapauksessa koetta jatketaan siihen asti, kunnes tuotannon yhdenmukaisuus ja korrelaatio sopivien valmistuksen aikaisien tarkastusmenettelyiden kanssa on osoitettu, minkä jälkeen koe voidaan korvata sopivilla valmistuksen aikaisilla tarkastusmenettelyillä.

3. Muunneltujen tai absorboitujen allergeenien osalta on allergeenituotteet luonnehdittava määrällisesti ja laadullisesti välivaiheessa, niin myöhäisessä vaiheessa valmistusprosessia kuin mahdollista.

**F. Lopputuotteen tarkastukset**

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

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on lueltava ne kokeet, jotka suoritetaan tavanomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Sellaisten kokeiden, joita ei suoriteta tavanomaisesti, tiheys on ilmoitettava. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan h ja i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä lopputuotteen vapauttamisen aikana suoritettuihin tarkastuksiin liittyvät tiedot. Ne on esitettävä seuraavien vaatimusten mukaisesti.

*Euroopan farmakopean* monografioiden tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopean monografioiden vaatimuksia lääkemuodoille, immunoseerumeille, rokotteille ja radiofarmaseuttisille valmisteille sovelletaan siinä määriteltyihin tuotteisiin. Kaikkien biologisten lääkkeiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden, joita ei ole määritelty *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopeassa, tarkastuksille toimivat ohjeina Maailman terveysjärjestön suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssperusteet (*Vaatimukset biologisille tuotteille*).

Jos muita kuin *Euroopan farmakopean* monografioiden tai näiden puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografioiden analysointimenettelyjä ja rajoja käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkemuodolle, jos tutkiminen olisi suoritettu niiden monografioiden mukaan.

**1.1. Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit**

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

Koelosuhteet ja tarvittaessa käytetyt laitteet ja materiaali sekä 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 lääkemuoistoista on suoritettava *in vitro* tutkimukset vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden vapautumisesta ja liukenevuusnopeudesta; nämä tutkimukset on suoritettava myös silloin, kun annostelureitti on toinen, jos kyseisen 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 keskimääräisesti edustavasta näytteestä tai useasta yksittäisesti tutkitusta annosyksiköstä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää +/- 5 %:a valmistushetkellä.

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

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

Biologisen aktiivisuuden koe *in vivo* tai *in vitro* on pakollista silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävää tietoa tuotteen laadusta. Tällaisen kokeen on aina, kun mahdollista, sisällettävä 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 ainesosien tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Tarvittaessa apuaineiden ainesosille on suoritettava vähintään tunnistamiskokeet.

Väriaineiden tunnistamiseen esitetyn tekniikan on mahdollistettava sen varmistaminen, että aineet sisältyvät direktiivin 78/25/ETY liitteenä olevaan luetteloon.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen säilytysaineille ja ylärajakoe 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

1. Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten kokeiden lisäksi on turvallisuuskokeista, kuten steriliteettiä, bakteerindoksiineja, pyrogeenisuutta ja paikallista siedettävyyttä eläimillä koskevista kokeista saadut tiedot esitettävä analyttisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava tavanomaisesti tuotteen laadun varmistamiseksi.
2. Biologisten lääkkeiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden, joita ei ole määritetty *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa, tarkastuksille toimivat ohjeina Maailman terveysjärjestön suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssuhteet (*Biologisten tuotteiden standardit*).

3. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä. Radioaktiivisuuden poikkeama ei saa ylittää  $\pm 10\%$  etiketissä ilmoitetusta.

Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista kokeista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

#### G. Säilyvyyskokeet

1. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan g ja h alakohdan mukaisesti liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Hakijan on esitettävä kuvaus tutkimuksista, joiden avulla esitetty kestoajaksi, suositellut säilytysolosuhteet ja vaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

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

Päätelmiin on sisällyttävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetylle kestoajalle suositelluissa säilytysolosuhteissa ja lopputuotteen vaatimukset kestoajan lopussa 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.

2. Jos biologisten lääkkeiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lopputuotteille ei voida suorittaa säilyvyyskokeita, kokeet voidaan suorittaa tuotannon välivaiheessa niin myöhäisessä vaiheessa valmistusprosessia kuin mahdollista. Lisäksi lopputuotteen säilyvyys on arvioitava muiden kokeiden avulla.
3. Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on annettava tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

### 3 OSA

## TOKSIKOLOGISET JA FARMAKOLOGISET KOKEET

#### I. Johdanto

1. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

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

Toksikologisten ja farmakologisten kokeiden on osoitettava:

- a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisissä; nämä on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan;

<sup>(1)</sup> EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.

<sup>(2)</sup> EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 90/18/ETY (EYVL L 11, 13.1.1990, s. 37).

- b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisillä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä.

2. Jos lääke on tarkoitettu ulkoiseen käyttöön, on systeeminen imeytyminen tutkittava ottaen asianmukaisesti huomioon tuotteen mahdollisen käytön rikkoutuneella iholla ja muiden pintojen läpi tapahtuvan imeytymisen. Ainoastaan silloin, jos on todistettu, että systeeminen imeytyminen näissä olosuhteissa on merkityksetöntä, voidaan toistetun annostelun toksisuuskokeet, sikiötoksisuuskokeet ja lisääntymistoimintoja koskevat kokeet jättää suorittamatta.

Jos kuitenkin systeeminen imeytyminen osoitetaan kliinisten kokeiden aikana, on toksisuuskokeet suoritettava eläimillä, mukaan luettuna tarvittaessa sikiötoksisuuskokeet.

Kaikissa tapauksissa on paikallisen siedettävyyden kokeet suoritettava toistetun annostelun jälkeen erityisen huolellisesti, ja niiden on sisällettävä histologiset tarkastukset; herkistymismahdollisuus on tutkittava ja mahdollinen karsinogeeninen vaikutus tämän osan II luvun E jaksossa tarkoitetuissa tapauksissa.

3. Biologisten lääkkeiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän osan vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

— kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

— lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

4. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta myönnetään, että toksisuus voi liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnin on sen vuoksi osoitettava lääkkeiden vaatimukset ja säteilyannokseen liittyvät seikat. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureiteittäin.
5. Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.
6. Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

## II. KOKEIDEN SUORITTAMINEN

### A. Toksisuus

#### 1. Kerta-annoksen toksisuus

Akuutilla kokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen tai aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat kyseisessä lääkkeessä, laadullista ja määrällistä tutkimista.

Akuutti toksisuuskoe on suoritettava kahdella tai useammalla tunnettua kantaa edustavalla nisäkäslajilla, paitsi jos yhden lajin käyttämistä voidaan pitää perusteltuna. Tavallisesti on käytettävä vähintään kahta eri annostelureittiä, joista yhden on oltava sama tai samanlainen kuin ihmisille käytettäväksi esitetty toisen varmistamiseksi aineen systeemisen imeytymisen.

Tämän tutkimuksen on katettava havaitut oireet, mukaan lukien paikallisreaktiot. Tutkijan on vahvistettava koeläimien havainnointiaika riittäväksi kudosis- ja elinvaurioiden ja palautumisen osoittamista varten, siten, että sen pituuden on oltava yleensä 14 päivää, ei kuitenkaan vähempää kuin seitsemää päivää, mutta ilman, että eläinten kärsimyksiä pidennetään. Ruumiinavaus olisi tehtävä eläimille, jotka kuolevat havainnointijakson aikana, kuten

myös kaikille eläimille, jotka säilyvät hengissä havainnointiajan loppuun asti. Histopatologisten tutkimusten suorittamista olisi harkittava kaikista elimistä, joissa ruumiinavauksessa esiintyy makroskooppisia muutoksia. Tutkimuksessa käytetyistä eläimistä on saatava suurin mahdollinen määrä tietoa.

Kerta-annoksen toksisuuskokeet on suoritettava siten, että akuutin toksisuuden merkit tulevat esiin ja kuolintapa arvioidaan niin pitkälle kuin kohtuullisesti on mahdollista. Sopivilla lajeilla on hankittava määrällinen arvio likimääräisestä kuolettavasta annoksesta ja tietoja annosvaikutussuhteesta, mutta suurta tarkkuustasoa ei edellytetä.

Nämä tutkimukset voivat antaa viitteitä akuutin yliannostuksen todennäköisistä vaikutuksista ihmisessä ja voivat olla hyödyllisiä suunniteltaessa toksisuuskokeita, jotka edellyttävät toistettua annostelua sopivilla eläinlajeilla.

Kun on kyse vaikuttavien aineiden yhdistelmästä, on tutkimus suoritettava siten, että siinä tarkastetaan, esiintyykö toksisuuden lisääntymistä tai uudenlaisia toksisia vaikutuksia.

## 2. Toistetun annostelun toksisuus ("subakuutti" tai "krooninen" toksisuus)

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

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi koetta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Viimeksi mainitun tarkoituksena on varmistaa kokeellisesti tutkitun tuotteen toksisuusrajat, ja tavallisesti se kestää kolmesta kuuteen kuukauteen.

Sellaisille lääkkeille, joita on tarkoitus antaa ihmisille ainoastaan kerran, on suoritettava yksi kahdesta neljään viikkoon kestävä koe.

Jos tutkija kuitenkin katsoo, ottaen huomioon esitetyn käyttöajan ihmisille, sopivaksi suorittaa kokeet edellä esitetyä pidempi- tai lyhyempikestoisina, on hänen esitettävä tälle riittävät perustelut.

Tutkijan on myös perusteltava valitut annokset.

Toistetun annostelun toksisuuskoe on suoritettava kahdella nisäkäslajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä, ja käytettävän annostelureitin tai käytettävien annostelureittien valinta riippuu aiotusta terapeuttisesta käytöstä ja systeemisen imeytymisen mahdollisuudesta. Annostelutapa ja -tiheys on ilmoitettava selkeästi.

Enimmäisannos olisi valittava siten, että haittavaikutukset tulevat esiin, jolloin pienemmät annokset mahdollistavat eläimen sietorajan määrittämisen tuotteelle.

Tutkimusolosuhteet ja suoritettavat tarkastukset on sovittava ratkaistavan ongelman mittakaavaan ja niiden on mahdollistettava luotettavuusrajojen määrittäminen, jos se on mahdollista ja aina, kun kyseessä on pienillä jyrsijöillä suoritettavat kokeet.

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava havaintoihin käyttäytymisestä, kasvusta, hematologisista ja fysiikaalisista kokeista, erityisesti erityselimiin liittyvistä kokeista, ja myös ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologisiin tutkimuksiin. Jokaisen koesarjan tyyppiin ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Kun on kyse tunnettujen tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmästä, voi tutkija sopivasti yksinkertaistaa pitkäaikaiskokeita esittämällä perustelunsa tällaisille muunnoksille, paitsi jos akuutit tai subakuutit toksisuuskokeet ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia.

## B. Lisääntymistoimintojen tutkiminen

Jos muiden kokeiden tuloksissa ilmenee sellaista, mikä ennakoii haitallisia vaikutuksia jälkeläisiin taikka mies- tai naispuolisten lisääntymistoimintojen huonontumista, on tämä tutkittava riittävällä tavalla.



**C. Alkio-/sikiö- ja perinataalitoksisuus**

Tämä tutkimus käsittää sikiössä havaittujen toksisten ja erityisesti teratogeenisten vaikutusten osoittamisen, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Vaikka näillä kokeilla on ollut tähän asti ainoastaan rajallinen ennustearvo, niiden katsotaan antavan tärkeitä tietoja, jos tulokset osoittavat sellaisia vaikutuksia, kuten systeemistä imeytymistä ja anomaliaita, jos on kysymys tulosten soveltamisesta ihmisiin.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen niille lääkkeille, joita ei tavallisesti käytetä lisääntymisikäisillä naisilla, tai muissa tapauksissa on perusteltava riittävästi.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrssi. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metabolian tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Kokeen suorittamisen yksityiskohdat (eläinten lukumäärä, annetut määrät, antoajankohdat ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tiedon tilasta asiakirja-aineiston jättämisajankohtana ja siitä tilastollisen merkitsevyyden tasosta, joka tulosten on saavutettava.

**D. Mutageeninen potentiaali**

Mutageenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöaineeseen ja jotka tekevät jälkeläiset pysyvästi tai perinnöllisesti erilaisiksi kuin edeltäjänsä. Tämä tutkimus on pakollinen kaikille uusille aineille.

Tulosten lukumäärä ja tyyppi sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

**E. Karsinogeeninen potentiaali**

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

- a) tuotteista, jotka ovat hyvin samanlaisia kemiallisesti tunnettujen karsinogeenisten tai karsinogeenisiä vaikutuksia edistävien yhdisteiden kanssa;
- b) tuotteista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä toksikologisissa pitkäaikaiskokeissa;
- c) tuotteista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä mutageenisuuskokeissa tai muissa lyhytaikaisissa karsinogeenisuuskokeissa.

Tällaiset kokeet voidaan vaatia myös aineista, jotka sisältyvät lääkkeeseen, jota todennäköisesti annetaan säännöllisesti huomattavan pitkänä kautena potilaan elämästä.

Kokeiden yksityiskohtaisia sääntöjä määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

**F. Farmakodynamiikka**

Farmakodynamiikalla tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamien vaihtelujen tutkimista elinten toiminnoissa, olivatpa nämä toiminnot tavanomaisia tai kokeellisesti muunneltuja.

Tämä tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

Yhtäältä tällä tutkimuksella on esitettävä riittävästi vaikutukset, joihin suositeltu soveltaminen käytännön terapiassa perustuu; tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aika-vaikutuskuvaajia, ja jos mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun tuotteeseen vertaamalla. Jos aineella väitetään olevan suurempi terapeuttinen kerroin, on ero osoitettava, ja sen tueksi on esitettävä luotettavuusrajat.

Toisaalta, kokeen suorittajan on toimitettava tuotteen yleinen luonnehdinta osoittamalla erityisesti epätoivottujen vaikutusten mahdollisuus. Yleisesti ottaen olisi pääasialliset toiminnot tutkittava, ja näiden tutkimusten syytyttä on lisättävä, kun mahdollisesti epätoivottuja vaikutuksia aiheuttavat annokset lähestyvät pääasiallisen vaikutuksen, johon tuotetta ollaan ehdottamassa, aikaansaavia annoksia.

Koetekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden heuristinen arvo. Koetulokset on ilmaistava selkeästi, ja tiettyjen koetyyppien osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei poikkeamiselle ole hyviä perusteita, on kaikki vaikutusten määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annosta, tutkittava.

Vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai kliinisiin vaikutuksiin.

Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän kliinisessä käytössä suositeltavaksi.

Toisessa tapauksessa kokeen on määritettävä, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava aiemmin perusteellisesti tutkittu.

#### G. **Farmakokinetiikka**

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta tuotteen vaiheista organismissa. Farmakokinetiikka kattaa tuotteen imeytymisen, jakaantumisen, biotransformaation ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa sekä fysikaalisin, kemiallisin että biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse tuotteen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakaantumisesta, biotransformaatiosta ja erittymisestä ovat välttämättömiä kemoterapeuttisista tuotteista (esim. antibiootit) sekä tuotteista, joiden käyttö riippuu muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot), sekä kaikissa tapauksissa, joissa saadut tiedot ovat välttämättömiä ihmisellä käyttämistä varten.

Farmakologisesti vaikuttavien tuotteiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen.

Kun on kyse uusista tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskoeket ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

#### H. **Paikallinen siedettävyyttä**

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa ihmisillä, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeiden kanssa niiden kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Koemenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

#### I. **Lääkkeen vakiintunut käyttö**

Lääkkeen ainesosien 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan mukaisen vakiintuneen käytön ja hyväksyttävän turvallisuustason osoittamisessa on noudatettava seuraavia erityismääräyksiä:

- a) Tekijöitä, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta, ovat aineen käytössäoloaika, käytetyt määrät, ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus. Tämän vuoksi eri aineet voivat tarvita eri pituisen ajan niiden vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkeaineen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.

- b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuusarvion näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon markkinoille saattamista edeltävät ja sitä seuraavat tutkimukset ja epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista tehdyt tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava.
- c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuustasoa voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.
- d) Asiantuntijakertomuksessa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaananko tutkittavaa valmistetta pitää samantyyppisenä kuin valmistetta, jolle annetaan markkinoille saattamista koskeva lupa valmistajien eroista huolimatta.
- e) Markkinoille saattamista seuraavat kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

#### 4 OSA

### KLIINiset ASIakIRJAT

Markkinoille saattamista koskeviin hakemuksiin 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on toimitettava jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Kliinisellä kokeella tarkoitetaan vapaaehtoisilla, sairailta tai terveillä ihmisillä suoritettavaa järjestelmällistä lääkekoetta, jonka tarkoituksena on tuotteen vaikutusten havaitseminen tai varmistaminen ja/tai mahdollisten haittavaikutusten tunnistaminen, ja/tai niiden imeytymisen, jakaantumisen, metabolian ja erittymisen tutkiminen tuotteen tehon ja käyttöturvallisuuden toteamiseksi.

Markkinoille saattamista koskevan hakemuksen arvioinnin on perustuttava kliinisiin kokeisiin, joihin kuuluvat kliinis-farmakologiset kokeet, joiden tehtävä on määrittää kyseisen tuotteen teho ja turvallisuus tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ottaen huomioon terapeuttiset vaikutukset ihmisillä. Terapeuttisten etujen on oltava mahdollisia vaaroja suurempia.

#### A. Yleiset vaatimukset

On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Sen mukaisesti vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten kokeiden tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

Kliinisiä kokeita on aina edeltävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen 3 osan vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen kokeen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan lukien kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien ihmisillä suoritettujen kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn kokeen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettyä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on kaikki käytettävissä olevat keinot käytettävä sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen kokeen aloittamista.

#### B. Kokeiden suorittaminen

##### 1. Hyvät kliiniset tavat

- 1.1. Kaikki kliinisten kokeiden vaiheet, joihin kuuluvat biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset, on suunniteltava, toteutettava ja selostettava hyvien kliinisten tapojen mukaisesti.
- 1.2. Kaikki kliiniset kokeet on suoritettava Helsingin julistuksen voimassa olevan version eettisten periaatteiden mukaisesti. Periaatteessa jokaisen kliiniseen kokeeseen osallistuvan henkilön on vapaasti annettava tietoinen suostumus, joka on osoitettava asiakirjalla.

Tutkimuksen teettäjän ja/tai tutkijan on jätettävä tutkimussuunnitelma (myös tilastollinen suunnittelu), käytettävät tekniikat ja asiakirjat asiaankuuluvalla eettiselle komitealle lausuntoa varten. Kokeita ei saa aloittaa ennen kuin tämän komitean lausunto on saatu kirjallisena.

- 1.3. Kliinisten kokeiden järjestämisestä, suorittamisesta, tietojen keruusta, asiakirjoista ja varmennusmenettelyistä on tarpeen määrätä etukäteen kirjallisena.
- 1.4. Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on kliiniset kokeet suoritettava sellaisen lääkärin vastuulla, joka on oikeutettu käyttämään radionuklideja lääketieteellisiin tarkoituksiin.

## 2. Arkistointi

Lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on toteutettava tarvittavat toimenpiteet asiakirjojen arkistoinniseksi.

- a) Tutkijan on säilytettävä lista potilaiden tunnistuskoodeista vähintään 15 vuotta kokeen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen;
- b) Potilastiedostot ja muut perustiedot on säilytettävä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton salliman enimmäisajan;
- c) Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut kokeeseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen lupa on voimassa. Niihin kuuluvat:
  - tutkimussuunnitelma, mukaan lukien kokeen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja koemenetelmät, sekä olosuhteet, joissa se suoritetaan ja johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta,
  - tavanomaiset toimintamenettelyt,
  - kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista,
  - tutkijan esite,
  - jokaisen koehenkilön tapaussestomake,
  - loppukertomus,
  - tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla.
- d) Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

## C. Tulosten esittäminen

1. Jokaista kliinistä koetta koskevien ilmoitusten on sisällettävä riittävät yksityiskohdat, jotta puolueettomat päätelmät voitaisiin tehdä:
  - tutkimussuunnitelma, joka sisältää kokeen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja koemenetelmät, sekä olosuhteet, joissa se suoritetaan ja johdetaan, ja tiedot tutkittavasta lääkkeestä,
  - tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla,
  - tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa, koepaikan, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, esimerkiksi koehenkilöä koskevat tapaussestomakkeet,
  - tutkijan, ja monikeskuskokeiden osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.
2. Edellä tarkoitetut kliinisten kokeiden tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

3. Kliinisistä havainnoista on jokaisesta kokeesta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:
- hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;
  - tutkimusten ja komparatiivisten kokeiden kohteena olevien potilasryhmien ja vertailuryhmien valinta ja ikäkausi;
  - kokeen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;
  - jos vertailevat kokeet suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:
    - lainkaan hoitoa,
    - plaseboa,
    - muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus,
    - muuta kuin lääkehoitoa;
  - havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;
  - yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;
  - tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;
  - tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun koejärjestely ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.
4. Tutkijan on kokeiden päätelmissä esitettävä mielipiteensä tuotteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, sen yhteensopivuudesta, tehosta ja annettava muut kaikki hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoja sekä tarvittaessa mahdollisista erityisistä varotoimenpiteistä ja yliannostuksen kliinisistä oireista. Monikeskuskoetta koskevassa kertomuksessa päättäjän on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskustusten puolesta.
5. Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:
- mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;
  - yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;
  - arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden poistaminen kokeista;
  - kokeen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.
6. Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.
7. Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on valmistavia toksilogisia tuloksia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on mahdollisista toistettua annostelua seuraavista farmakologisten vaikutusten muuntumisista ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön annettava erityistiedot.

#### D. Kliininen farmakologia

##### 1. Farmakodynamiikka

Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan lukien:

- annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan,
- perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille,
- vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisissä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mistään mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

## 2. Farmakokinetiikka

Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

- imeytyminen (nopeus ja määrä),
- jakaantuminen,
- metabolia,
- erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

## 3. Yhteisvaikutukset

Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on tiedot annettava yhteisannostelua koskevista kokeista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Jos aineen ja muiden lääkkeiden tai todennäköisesti samanaikaisesti käytettävien aineiden, kuten alkoholin, kofeiinin, tupakan tai nikotiinin, välillä esiintyy farmakodynaamisia ja/tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tai tällaiset yhteisvaikutukset ovat todennäköisiä, on ne esitettävä ja arvioitava pitäen silmällä erityisesti kliinistä merkitystä ja suhdetta selostukseen, joka koskee lääkkeiden yhteisvaikutuksia 11 artiklan 5.6 kohdan mukaisesti esitetyssä yhteenvedossa tuotteen ominaisuuksista.

## E. Biologinen hyväksikäytettävyys / biologinen samanarvoisuus

Biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava kaikissa tarvittavissa tapauksissa esim. silloin, kun terapeuttinen annos on lähellä toksista annosta tai kun aikaisemmat kokeet ovat paljastaneet anomaliaita, jotka voivat liittyä farmakodynaamisiin ominaisuuksiin, kuten vaihtelevaan imeytymiseen.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitetuista lääkkeistä.

## F. Kliininen teho ja turvallisuus

1. Yleensä kliiniset kokeet on suoritettava vertailevina kliinisinä kokeina, ja jos mahdollista, satunnaisina; kaikki muut koejärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauksesta toiseen, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista; siten joissakin tapauksissa voi olla kiinnostavampaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, jos on kysymys kokeesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menettelmää.

2. Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös kokeen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyydestä ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren potilasmäärän ottamista kokeeseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua koetta.
3. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa olosuhteissa koskevat kliiniset lausunnot, joita ei ole tieteellisesti perusteltu, eivät kelpaa näytöksi.

4. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa olosuhteissa koskevien tietojen arvo kasvaa merkittävästi, jos tällaiset tiedot tulevat useilta pätevilta ja itsenäisiltä tutkijoilta.
5. Rokotteiden ja seerumien osalta ovat tutkittavan väestön immunologinen tila ja ikä sekä paikallinen epidemiologia äärimmäisen tärkeitä; niitä on seurattava kokeen aikana, ja ne on esitettävä yksityiskohtaisesti.

Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on kliinisten kokeiden oltava siten suunniteltuja, että ne paljastavat immunisoivan tekijän mahdollisen siirtymisen rokotetuista henkilöistä rokottamattomiin. Jos siirtyminen on mahdollista, on immunisoivan tekijän genotyyppinen ja fenotyyppinen pysyvyys tutkittava.

Rokotteiden ja allergeenien seurantaan on liityttävä sopivat immunologiset kokeet ja tarvittaessa vasta-aihemääritykset.

6. Eri kokeiden asianmukaisuutta turvallisuuden arvioinnissa ja arviointimenetelmien validiteettiä on tarkasteltava asiantuntijalausunnossa.
7. Kaikki haittavaikutukset, mukaan lukien epätavalliset kliiniset laboratorioarvot, on esitettävä yksittäin ja niitä on tarkasteltava:
  - yleisesti, ja
  - vaikutusten luonteen, vakavuuden ja syysuhteen suhteen.
8. Suhteellisen turvallisuuden kriittinen arviointi, haittavaikutukset huomioon ottaen, on suoritettava suhteessa:
  - hoidettavaan sairauteen,
  - muihin terapeuttisiin lähestymistapoihin,
  - potilasalaryhmien erityispiirteisiin,
  - prekliinisiin tietoihin toksikologiasta ja farmakologiasta.
9. Suositukset käyttöolosuhteita varten on laadittava haittavaikutusten esiintymisen vähentämiseksi.

#### G. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa

Jos hakija voi tietyistä terapeuttisista vaikutuksista esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

- vaikutukset, joita kyseisillä tuotteilla on esitetty olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai
- tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka
- olisi vastoin yleisesti hyväksytyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää seuraavin edellytyksin:

- a) hakija suorittaa toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa määritellyn tutkimusohjelman, joka toimii etu/haitta-suhteen uudelleenarvioinnin perustana;
- b) kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta valtuutetun henkilön toimesta;
- c) pakkauselosteen ja kaiken lääketieteellisen tiedon on kiinnitettävä lääkärin huomiota siihen tosiasiaan, ettei näiltä osin ole toistaiseksi käytettävissä kyseistä lääkettä koskevia tietoja.

**H. Kokemukset markkinoille saattamisen jälkeen**

1. Jos lääkkeelle on jo myönnetty lupa muissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa. Maailmanlaajuisten tutkimusten tiedot, joilla on merkitystä lääkkeen turvallisuudelle, on myös toimitettava.

Tässä yhteydessä lääkkeen haittavaikutus on reaktio, joka on tunnettu ja epätoivottu ja joka esiintyy tavanomaisesti ihmisillä sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnostiikkaan tai hoitoon tai fysiologisen toiminnan muuntamiseen käytettyjen annosten yhteydessä.

2. Rokotteista, joille on jo myönnetty lupa muissa maissa, on toimitettava tiedot rokotettujen henkilöiden seurannasta, jotta sairauden esiintymistä voidaan verrata rokottamattoman ryhmän henkilöihin, jos tiedot ovat saatavilla.
3. Allergeenien aiheuttamat reaktiot lisääntyneen antigeenialistuksen aikana on esitettävä.

**I. Lääkkeen vakiintunut käyttö**

Lääkkeen ainesosien 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan mukaisen vakiintuneen käytön ja tunnetun tehon osoittamisessa on noudatettava seuraavia erityismääräyksiä:

- a) Tekijöitä, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta, ovat aineen käytössäoloaika, käytetyt määrät, ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus. Tämän vuoksi eri aineet voivat tarvita eri pituisen ajan niiden "vakiintuneen käytön" määrittämiseksi. Lääkeaineen ainesosan "vakiintuneen käytön" määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.
- b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki tehoarvion näkökohdat, ja sinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon markkinoille saattamista edeltävät ja sitä seuraavat tutkimukset ja epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailuvista epidemiologisista tutkimuksista tehdyt tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava.
- c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi tehon osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.
- d) Asiantuntijakertomuksessa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samantyyppisenä kuin valmistetta, jolle annetaan markkinoille saattamista koskeva lupa valmistajien eroista huolimatta.
- e) Markkinoille saattamista seuraavat kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.



## LIITE II

## A OSA

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

- Neuvoston direktiivi 65/65/ETY (EYVL 22, 9.2.1965, s. 369/65)  
Neuvoston direktiivi 66/454/ETY (EYVL 144, 5.8.1966, s. 2658/66)  
Neuvoston direktiivi 75/319/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13)  
Neuvoston direktiivi 83/570/ETY (EYVL L 332, 28.11.1983, s. 1)  
Neuvoston direktiivi 87/21/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 36)  
Neuvoston direktiivi 89/341/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 11)  
Neuvoston direktiivi 92/27/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 8)  
Neuvoston direktiivi 93/39/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22)
- Neuvoston direktiivi 75/318/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1)  
Neuvoston direktiivi 83/570/ETY  
Neuvoston direktiivi 87/19/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 31)  
Neuvoston direktiivi 89/341/ETY  
Komission direktiivi 91/507/ETY (EYVL L 270, 26.9.1991, s. 32)  
Neuvoston direktiivi 93/39/ETY  
Komission direktiivi 1999/82/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 7)  
Komission direktiivi 1999/83/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 9)
- Neuvoston direktiivi 75/319/ETY  
Neuvoston direktiivi 78/420/ETY (EYVL L 123, 11.5.1978, s. 26)  
Neuvoston direktiivi 83/570/ETY  
Neuvoston direktiivi 89/341/ETY  
Neuvoston direktiivi 92/27/ETY  
Neuvoston direktiivi 93/39/ETY  
Komission direktiivi 2000/38/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 28)
- Neuvoston direktiivi 89/342/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 14)  
Neuvoston direktiivi 89/343/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 16)  
Neuvoston direktiivi 89/381/ETY (EYVL L 181, 28.6.1989, s. 44)  
Neuvoston direktiivi 92/25/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 1)  
Neuvoston direktiivi 92/26/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 5)  
Neuvoston direktiivi 92/27/ETY  
Neuvoston direktiivi 92/28/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 13)  
Neuvoston direktiivi 92/73/ETY (EYVL L 297, 13.10.1992, s. 8)

## B OSA

**Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat  
(128 artiklassa tarkoitetut)**

Direktiivi	Määräaika
Direktiivi 65/65/ETY	31 päivä joulukuuta 1966
Direktiivi 66/454/ETY	—
Direktiivi 75/318/ETY	21 päivä marraskuuta 1976
Direktiivi 75/319/ETY	21 päivä marraskuuta 1976
Direktiivi 78/420/ETY	—
Direktiivi 83/570/ETY	31 päivä lokakuuta 1985
Direktiivi 87/19/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987
Direktiivi 87/21/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987
	1 päivä tammikuuta 1992 <sup>(1)</sup>
Direktiivi 89/341/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/342/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/343/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/381/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 91/507/ETY	1 päivä tammikuuta 1992 <sup>(2)</sup>
	1 päivä tammikuuta 1995 <sup>(3)</sup>
Direktiivi 92/25/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/26/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/27/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/28/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/73/ETY	31 päivä joulukuuta 1993
Direktiivi 93/39/ETY	1 päivä tammikuuta 1995 <sup>(4)</sup>
	1 päivä tammikuuta 1998 <sup>(5)</sup>
Direktiivi 1999/82/EY	1 päivä tammikuuta 2000
Direktiivi 1999/83/EY	1 päivä maaliskuuta 2000
Direktiivi 2000/38/EY	5 päivä joulukuuta 2001

<sup>(1)</sup> Määräaika Kreikan, Espanjan ja Portugalin osalta.<sup>(2)</sup> Lukuun ottamatta liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohtaa.<sup>(3)</sup> Määräaika liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohdan osalta.<sup>(4)</sup> Lukuun ottamatta 1 artiklan 6 kohtaa.<sup>(5)</sup> Määräaika 1 artiklan 7 kohdan osalta.

## LIITE III

## VASTAAVUUSTAULUKKO

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
1 artiklan 1–3 alakohta	1 artiklan 1–3 alakohta										
1 artiklan 4 alakohta			Liite	1 artiklan 1 ja 2 kohta							
1 artiklan 5 alakohta											1 artikla
1 artiklan 6–9 alakohta					1 artiklan 2 kohta						
1 artiklan 10 alakohta						1 artiklan 1 kohta					
1 artiklan 11–16 alakohta			29 b artiklan 1 alakohta								
1 artiklan 17 ja 18 alakohta							1 artiklan 2 kohta				
1 artiklan 19 alakohta								1 artiklan 2 kohdan toinen lause			
1 artiklan 20–26 alakohta									1 artiklan 2 kohta		
1 artiklan 27 alakohta			8 artiklan 1 kohta								
1 artiklan 28 alakohta			10 artiklan 1 kohta								
2 artikla	2 artiklan 1 kohta										
3 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 4 ja 5 alakohta sekä 2 artiklan 3 kohdan ensimmäinen luettelukohta										
3 artiklan 3 ja 4 alakohta	2 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas luettelukohta										
3 artiklan 5 alakohta					1 artiklan 1 kohta						
3 artiklan 6 alakohta						1 artiklan 2 kohta					
4 artiklan 1 kohta					1 artiklan 3 kohta						
4 artiklan 2 kohta						1 artiklan 3 kohta					

4 artiklan 3 kohta	3 artiklan 2 kohta											
4 artiklan 4 kohta	6 artikla											
5 artikla	2 artiklan 4 kohta											
6 artiklan 1 kohta	3 artiklan 1 kohta											
6 artiklan 2 kohta					2 artiklan ensimmäinen lause							
7 artikla					2 artiklan toinen lause							
8 artiklan 1 ja 2 kohta	4 artiklan 1 ja 2 kohta											
8 artiklan 3 kohdan a–e alakohta	4 artiklan 3 kohdan 1–5 alakohta	1 artiklan 1 kohta										
8 artiklan 3 kohdan f–i alakohta	4 artiklan 3 kohdan 6–7 alakohta sekä 8 alakohdan 1 alakohta											
8 artiklan 3 kohdan j–l alakohta	4 artiklan 3 kohdan 9–11 alakohta											
9 artikla					3 artikla							
10 artiklan 1 kohta	4 artiklan 3 kohdan 8 alakohdan 2 alakohta											
10 artiklan 2 kohta		1 artiklan 2 kohta										
11 artiklan 1–5.3 alakohta	4 a artiklan 1–5.3 alakohta											
11 artiklan 5.4 alakohta	4 a artiklan 5.4 alakohta				3 artikla							
11 artiklan 5.5–6.4 alakohta	4 a artiklan 5.5–6.4 alakohta											
11 artiklan 6.5 alakohta	4 a artiklan 6.6 alakohta											
11 artiklan 7 alakohta	4 a artiklan 6.5 alakohta											
11 artiklan 8–9 alakohta					4 artikla							
12 artiklan 1 kohta			1 artikla									

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
12 artiklan 2 ja 3 kohta			2 artikla								
13 artikla											6 artiklan 1–2 kohta
14 artiklan 1 ja 2 kohta											7 artiklan 1 ja 4 kohta
14 artiklan 3 kohta											4 artiklan toinen alakohta
15 artikla											8 artikla
16 artikla											9 artikla
17 artikla	7 artikla										
18 artikla	7 a artikla										
19 artikla			4 artikla								
20 artikla			5 artikla								
21 artikla	4 b artikla										
22 artikla	10 artiklan 2 kohta										
23 artikla	9 a artikla										
24 artikla	10 artiklan 1 kohta										
25 artikla	9 artikla										
26 artikla	5 artikla										
27 artikla			8 artikla								
28 artiklan 1 kohta			9 artiklan 3 kohta								
28 artiklan 2 kohta			9 artiklan 1 kohta								
28 artiklan 3 kohta			9 artiklan 2 kohta								
28 artiklan 4 kohta			9 artiklan 4 kohta								
29 artikla			10 artikla								
30 artikla			11 artikla								
31 artikla			12 artikla								
32 artikla			13 artikla								
33 artikla			14 artiklan 1 kohta								
34 artikla			14 artiklan 2–4 kohta								
35 artikla			15 artikla								

36 artikla			15 a artikla								
37 artikla			15 b artikla								
38 artikla			15 c artikla								
39 artikla			14 artiklan 5 kohta								
40 artikla			16 artikla								
41 artikla			17 artikla								
42 artikla			18 artikla								
43 artikla			20 artiklan 1 kohta								
44 artikla			20 artiklan 2 kohta								
45 artikla			20 artiklan 3 kohta								
46 artikla			19 artikla								
47 artikla			19 a artikla								
48 artikla			21 artikla								
49 artikla			23 artikla								
50 artikla			24 artikla								
51 artiklan 1 ja 2 kohta			22 artiklan 1 kohta								
51 artiklan 3 kohta			22 artiklan 2 kohta								
52 artikla			25 artikla								
53 artikla											3 artikla
54 artikla									2 artiklan 1 kohta		
55 artikla									3 artikla		
56 artikla									4 artiklan 1 kohta		
57 artikla									5 artiklan 2 kohta		
58 artikla									6 artikla		
59 artikla									7 artiklan 1 ja 2 kohta		
60 artikla									5 artiklan 1 kohta ja 9 artikla		
61 artikla									10 artiklan 1–4 kohta		
62 artikla									2 artiklan 2 kohta ja 7 artiklan 3 kohta		

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
63 artiklan 1 kohta									4 artiklan 2 kohta		
63 artiklan 2 kohta									8 artikla		
63 artiklan 3 kohta									10 artiklan 5 kohta		
64 artikla									11 artiklan 1 kohta		
65 artikla									12 artikla		
66 artikla					5 artikla						
67 artikla					6 artiklan 1 kohta						
68 artikla											2 artiklan 2 kohta
69 artikla											7 artiklan 2 ja 3 kohta
70 artikla								2 artikla			
71 artikla								3 artikla			
72 artikla								4 artikla			
73 artikla								5 artiklan 1 kohta			
74 artikla								5 artiklan 2 kohta			
75 artikla								6 artiklan 2 kohta			
76 artikla							2 artikla				
77 artikla							3 artikla				
78 artikla							4 artiklan 1 kohta				
79 artikla							5 artikla				
80 artikla							6 artikla				
81 artikla							7 artikla				
82 artikla							8 artikla				
83 artikla							9 artikla				
84 artikla							10 artikla				
85 artikla											9 artikla
86 artikla										1 artiklan 3 ja 4 kohta	
87 artikla										2 artikla	
88 artikla										3 artiklan 1–6 kohta	

89 artikla										4 artikla	
90 artikla										5 artikla	
91 artikla										6 artikla	
92 artikla										7 artikla	
93 artikla										8 artikla	
94 artikla										9 artikla	
95 artikla										10 artikla	
96 artikla										11 artikla	
97 artiklan 1–4 kohta										12 artiklan 1 ja 2 kohta	
97 artiklan 5 kohta										12 artiklan 4 kohta	
98 artikla										13 artikla	
99 artikla										14 artikla	
100 artikla											6 artiklan 3 kohta
101 artikla			29 e artikla								
102 artikla			29 a artikla								
103 artikla			29 c artikla								
104 artikla			29 d artikla								
105 artikla			29 f artikla								
106 artiklan 1 kohta			29 g artikla								
106 artiklan 2 kohta			29 b artiklan 2 alakohta								
107 artikla			29 h artikla								
108 artikla			29 i artikla								
109 artikla								3 artiklan 1–3 alakohta			
110 artikla								3 artiklan 4 alakohta			
111 artiklan 1 kohta			26 artiklan 1 ja 2 kohta								
111 artiklan 2 kohta				4 artiklan 1 kohta							
111 artiklan 3 kohta			26 artiklan 3 kohta								



Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
112 artikla	8 artikla		27 artikla								
113 artikla				4 artiklan 2 kohta		4 artiklan 2 kohta					
114 artiklan 1 kohta				4 artiklan 3 kohta							
114 artiklan 2 kohta						4 artiklan 3 kohta					
115 artikla						4 artiklan 1 kohta					
116 artikla	11 artikla										
117 artikla			28 artikla								
118 artikla			29 artikla								
119 artikla											4 artiklan 1 kohta
120 artikla		2 a artiklan 1 kohta									
121 artikla		2 b artikla	37 a artikla								
122 artikla			30 artikla								
123 artikla			33 artikla								
124 artikla											5 artikla
125 artikla	12 artikla		31 artikla				4 artiklan 2 kohta		11 artiklan 2 kohta	12 artiklan 3 kohta	
126 artiklan 1 kohta	21 artikla										
126 artiklan 2 kohta			32 artikla								
127 artikla			28 a artikla								
128 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
129 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
liite I		liite									
liite II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
liite III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—