



EUROOPAN
KOMISSIO

Bryssel 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

LIITTEET

ehdotukseen

EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON ASETUKSEKSI

eläinlääkkeistä

{ SWD(2014) 273 final }

{ SWD(2014) 274 final }

LIITTEET
ehdotukseen
EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON ASETUKSEKSI
eläinlääkkeistä

LIITE I
7 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitetut hallinnolliset tiedot

1. Hakija

- 1.1. Valmisteen saattamisesta markkinoille vastaavan henkilön nimi tai toiminimi ja osoite tai rekisteröity toimipaikka
- 1.2. Valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite
- 1.3. Valmistuksen eri vaiheessa käytettävien valmistuspaikkojen nimet ja osoitteet
- 1.4. Tuojan nimi ja osoite (tarvittaessa)

2. Eläinlääkkeen tunnistustiedot

- 2.1. Eläinlääkkeen ehdotettu nimi
- 2.2. Vaikuttavat aineet
- 2.3. Vahvuus
- 2.4. Lääkemuoto
- 2.5. Antoreitti
- 2.6. Antotapa
- 2.7. Kohdelaji

3. Valmistusta ja lääketurvatoimintaa koskevat tiedot

- 3.1. Todiste valmistusluvasta
- 3.2. Lääketurvatoiminnan kantatiedoston tunniste tai viitenumero

4. Valmistetiedot

- 4.1. Valmisteyhteenvedon luonnos, joka on laadittu 30 artiklan mukaisesti
- 4.2. Valmisteen lopullisen muodon kuvaus, pakkaus ja merkinnät mukaan luettuina
- 4.3. Sisä- ja ulkopakkauksessa ja pakkausselosteessa annettavien tietojen luonnosteksti 9–14 artiklan mukaisesti

5. Muut tiedot

- 5.1. Luettelo maista, joissa eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa
- 5.2. Jäljennökset kaikista jäsenvaltioiden myöntämien myyntilupien ehtoihin sisältyvistä valmisteyhteenvedoista (tarvittaessa)
- 5.3. Luettelo maista, joissa hakemus on jätetty tai evätty
- 5.4. Luettelo maista, joissa eläinlääke on tarkoitus saattaa markkinoille (tarvittaessa)
- 5.5. Laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat kriittiset asiantuntijalausunnot

LIITE II

7 artiklan 1 kohdan b alakohdassa tarkoitettut tekniset vaatimukset

1 OSA – Muita eläinlääkkeitä kuin biologisia valmisteita koskevat tekniset vaatimukset

1.1. JOHDANTO

Teknisissä asiakirjoissa on oltava yksityiskohtainen ja kattava kuvaus testeistä ja tutkimuksista, jotka on suoritettu tai joihin viitataan, käytetyt menetelmät mukaan luettuina. Tietojen on oltava relevantteja ja laadultaan riittäviä eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Tietojen on oltava riittävät seuraavien määrittämiseksi:

- eläinlääkkeen annostus eri eläinlajeille, sen lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä kelpoisuusaika;
- mahdolliset varotoimet ja turvallisuustoimenpiteet eläinlääkkeen varastoinnin aikana, annettaessa sitä eläimille tai hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot mahdollisista riskeistä, joita eläinlääkkeestä voi aiheutua ympäristölle, kansanterveydelle ja eläinten terveydelle;
- elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen eläinlääkkeiden varoaika;
- käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittatapahtumat.

Hakemuksissa on oltava valmistajan käyttämien testausmenetelmien kuvaus, farmaseuttisten (fysikaalis-kemiallisten, biologisten tai mikrobiologisten) testien ja turvallisuustestien tulokset, mukaan luettuna testit, joilla arvioidaan valmisteen mahdollisesti ympäristölle aiheuttamat riskit. Lisäksi on toimitettava jäämätestien sekä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset.

Soveltuvien osien on toimitettava tutkimukset, joista saadaan tietoa välittömistä ja välillisistä riskeistä, joita mikrobilääkkeen käyttö eläimillä aiheuttaa ihmisen terveydelle, elintarvikkeiden turvallisuudelle tai eläinten terveydelle, sekä arviointi hakijan ehdottamista mikrobilääkeresistenssin kehittymisen torjumiseksi suunnitelluista riskinhallintatoimenpiteistä.

Farmakologiset, toksikologiset, jäämä- ja turvallisuustestit on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/10/EY¹ ja 2004/9/EY² vahvistettujen hyvää laboratoriokäytäntöä koskevien säännösten mukaisesti.

Aineiston on sisällettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa tarkoitettuja muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden leviämiseen liittyvien ympäristöriskien arviointi. Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti.

Muut eläinkokeet kuin kliiniset tutkimukset on suoritettava direktiivin 2010/63/EU mukaisesti.

Hakemuksessa on tarvittaessa oltava lääketurvajärjestelmää koskevat tiedot.

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

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

Keskitettyyn menettelyyn tarkoitetut hakemukset on toimitettava lääkevirastolta saatavien mallien muodossa.

1.2. LAATUA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

1.2.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Laatua koskevien tietojen on vaikuttavien aineiden ja valmiin eläinlääkkeen osalta sisällettävä seuraavat tiedot:

- kuvaus valmistusprosessista,
- luonnehdinta ja ominaisuudet,
- laadunvalvontamenettelyt ja -vaatimukset,
- säilyvyys,
- kuvaus koostumuksesta,
- eläinlääkkeen tuotekehitys.

Kaikkien testausmenetelmien on oltava lähtöaineiden ja lopputuotteen laadun analysointia ja valvontaa koskevien kriteerien mukaisia. Validointitutkimusten tulokset on toimitettava.

Testausmenetelmät on kuvailtava riittävän yksityiskohtaisesti siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa valvontatesteissä; kaikki käytetyt erityislaitteet ja -välineet on kuvailtava riittävän yksityiskohtaisesti.

Laboratorioreagenssien kaavaa on tarvittaessa täydennettävä valmistusmenetelmällä. Jos Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyy testausmenetelmiä, näiden menetelmien kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Kemiaan ja biologiaan liittyvää Euroopan farmakopean viiteaineistoa on käytettävä, jos aiheellista. Jos on käytetty muita vertailuvalmisteita ja viitestandardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

Jos eläinlääkkeen vaikuttava aine sisältyy direktiivin 2001/83/EY mukaisesti myyntiluvan saaneeseen ihmisille tarkoitettuun lääkkeeseen, mainitun direktiivin liitteen I moduulissa 2 olevassa 2.3 kohdassa säädetty yleinen laatutiivistelmä voi korvata tilanteen mukaan valmistetta tai vaikuttavaa ainetta koskevat asiakirjat.

Jos toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut julkisesti, että lopputuotteen kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset/mikrobiologiset tiedot voidaan sisällyttää hakemusaineistoon ainoastaan yhteisen teknisen asiakirjan (Common Technical Document, CTD) muodossa, eläinlääkkeen valmistukseen vaadittavien farmaseuttisten testien yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto voidaan esittää yleisen laatutiivistelmän muodossa.

Jos hakemus liittyy suppeisiin markkinoihin, CTD-muotoa voidaan noudattaa ilman toimivaltaisten viranomaisten ennakkosuostumusta.

1.2.2. LAATUUN LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Laadullinen ja määrällinen koostumus

A.1. Eläinlääkkeen laadulliset tiedot

A.2. Säilytysastian ja sen sulkemistavan laadulliset tiedot

A.3. Tavanomaiset käsitteet

A.4. Määrällinen koostumus

A.5. Farmaseuttinen tuotekehitys

B. Valmistusmenetelmän kuvaus

C. Lähtöaineiden tarkastus

C.1. Vaikuttavat aineet

i) Farmakopeoissa mainitut vaikuttavat aineet

ii) Vaikuttavat aineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa

iii) Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

C.2. Apuaineet

On toimitettava asiakirjat, joilla osoitetaan, että eläinlääkkeisiin lisättäväksi tarkoitetut väriaineet ovat Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2009/35/EY³ vaatimusten mukaisia, lukuun ottamatta tapauksia, joissa myyntilupahakemus koskee tiettyjä paikallisesti käytettäväksi tarkoitettuja eläinlääkkeitä, kuten hyönteispannat ja korvamerkit.

On toimitettava asiakirjat, joilla osoitetaan, että käytetyt väriaineet täyttävät komission direktiivissä 2008/128/EY⁴ vahvistetut puhtausvaatimukset.

C.3. Säilytysastian sulkemismekanismi

i) Vaikuttava aine

ii) Lopputuote

C.4. Biologista alkuperää olevat aineet

D. Valmistusprosessin välivaiheissa tehtävät valvontatestit

E. Lopputuotteen testaus

E.1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

E.2. Vaikuttavien aineiden tunnistustiedot ja määritys

E.3. Apuaineen ainesosien tunnistustiedot ja määritys

E.4. Turvallisuustestit

F. Säilyvyystestit

F.1. Vaikuttavat aineet

F.2. Lopputuote

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

⁴ Komission direktiivi 2008/128/EY, annettu 22 päivänä joulukuuta 2008, elintarvikkeissa sallittujen väriaineiden erityisistä puhtausvaatimuksista (EUVL L 6, 10.1.2009, s. 20).

1.3. TURVALLISUUTTA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

1.3.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Turvallisuusasiakirjojen on sisällettävä seuraavien arviointi:

- a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja sellaisten epäsuotuisien vaikutusten riski, joita voi esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa eläimillä; ne on arvioitava suhteessa asianomaisen patologisen tilan vakavuuteen;
- b) lääkityistä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääkejäämien tai vaikuttavien aineiden jäämien mahdolliset haittavaikutukset ihmiselle ja vaikeudet, joita jäämät saattavat aiheuttaa elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa;
- c) mahdolliset riskit, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle missä tahansa eläinlääkkeen elinkaaren vaiheessa;
- d) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit;
- e) mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen liittyvät mahdolliset riskit.

Turvallisuusasiakirjoista on käytävä ilmi, että prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia suunniteltaessa ja tuloksia analysoitaessa on käytetty matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä. Lisäksi on tarpeen antaa tietoja valmisteen terapeuttisesta vaikutuksesta ja sen käyttöön liittyvistä vaaroista.

Joissain tapauksissa voi olla tarpeellista tutkia, onko emoyhdisteen metaboliiteissa huolestuttavia jäämiä.

Ensimmäistä kertaa lääkealalla käytettävää apuainetta on käsiteltävä kuten vaikuttavaa ainetta.

Jos eläinlääke on tarkoitettu elintarviketuotantoeläimille, jäämiä koskevista asiakirjoista on käytävä ilmi,

- a) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät lääkittyjen eläinten syötävissä kudoksissa tai lääkityistä eläimistä saadussa maidossa, munissa ja/tai hunajassa;
- b) että on mahdollista vahvistaa toteuttamiskelpoiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännön kasvatusoloissa;
- c) että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät ovat riittävän validoidut, jotta ne antavat tarvittavan takuun siitä, että toimitetut jäämätiedot soveltuvat varoajan asettamisen perusteeksi.

On toimitettava ympäristöriskien arviointi mahdollisista epäsuotuisista vaikutuksista, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnilla pyritään myös määrittämään varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tämän riskin pienentämiseksi.

Arviointi on tavallisesti kaksivaiheinen. Sen ensimmäinen vaihe suoritetaan aina ja toinen vaihe tarvittaessa. Arviointia koskevat yksityiskohtaiset tiedot on toimitettava hyväksyttyjen ohjeiden mukaisesti. Arvioinnissa on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu

valmistelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat seikat:

- a) kohde-eläinlajit ja esitetty käyttötapa,
- b) antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ympäristöön,
- c) mahdollisuus, että lääkityt eläimet erittävät ympäristöön valmistetta, sen vaikuttavia aineita tai niiden metaboliitteja; niiden pysyvyys eritteissä,
- d) käyttämättömien eläinlääkkeiden tai muiden valmistejätteiden hävittäminen.

Toisessa vaiheessa suoritetaan annettujen ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia valmisteiden käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. Siinä on otettava huomioon, missä laajuudessa ympäristö altistuu valmistelle, sekä saatavilla olevat tiedot kyseessä olevien aineiden fysikaalisista/kemiallisista, farmakologisista ja/tai toksikologisista ominaisuuksista, metaboliitit mukaan luettuina.

1.3.2. TURVALLISUUTEEN LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Turvallisuustestit

A.1. Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot

A.2. Farmakologia

A.2.1 Farmakodynamiikka

A.2.2. Farmakokinetiikka

A.3. Toksikologia

A.3.1. Kerta-annoksen toksisuus

A.3.2. Toistetun annostelun toksisuus

A.3.3. Kohde-eläinlajien sietokyky

A.3.4. Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

A.3.4.1. Tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen

A.3.4.2. Kehitystoksisuustutkimus

A.3.5. Genotoksisuus

A.3.6. Karsinogeenisuus

A.4. Muut vaatimukset

A.4.1. Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet (mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan, mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin)

A.4.2. Havainnot ihmisissä

A.4.3. Resistenssin kehittyminen

A.5. Käyttäjien turvallisuus

A.6. Ympäristöriskien arviointi

A.6.1. Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä muuntogeenisiä organismeja tai koostu niistä

A.6.2. Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi

B. Jäämätestit

B.1. Aineenvaihdunta ja jäämäkinetiikka

B.1.1. Farmakokinetiikka (imeytyminen, jakaantuminen, metabolisoituminen, erittyminen)

B.1.2. Jäämien poistuminen

B.2. Jäämien analyttinen tutkiminen

1.4. TEHOA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

1.4.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset on sisällytettävä asiakirjoihin.

Niiden on sisällettävä valmisteen farmakologinen vaikutus ja toleranssi, joita käsitellään prekliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisillä tutkimuksilla on osoitettava tai varmennettava eläinlääkkeen teho, kun se on annettu annosteluohjelman ja antoreitin mukaisesti, määriteltävä sen käyttöaiheet ja vasta-aiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, sen käyttöohjeet sekä haittatapahtumat, joita se saattaa aiheuttaa.

Kokeelliset tiedot on vahvistettava tavanomaisissa kenttäolosuhteissa hankituilla tiedoilla.

Kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailueläimillä (vertailevat kliiniset tutkimukset), ellei ole perusteltua suorittaa kliinisiä tutkimuksia ilman vertailueläimiä. Saatua tehoa koskevia tuloksia on verrattava sellaisella kohde-eläinlajilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on unionissa myönnetty myyntilupa samaan käyttöaiheeseen samalle kohde-eläinlajille, tai joka on saanut lumetta tai joka ei ole saanut lääkitystä. Sekä myönteiset että kielteiset tulokset on raportoitava.

Jollei muu ole perusteltua, tutkimussuunnitelman laatimisessa ja kliinisten tutkimusten analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä vakiintuneita tilastollisia periaatteita.

Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset tutkimukset on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti.

Kliiniset kenttätutkimukset on suoritettava hyvän kliinisen käytännön vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti ja eläinkokeiden korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatteita noudattaen.

Ennen kenttätutkimusten aloittamista niissä käytettävien eläinten omistajan on annettava tietoinen suostumuksensa, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti erityisesti tutkimukseen osallistumisen mahdollisista seurauksista, lääkityn eläimen lopettamistavasta tai sen käyttämisestä elintarvikkeiden tuottamiseen. Jäljennös tästä ilmoituksesta, jonka eläimen omistaja on varmentanut nimikirjoituksellaan ja päivännyt, on liitettävä tutkimusta koskeviin asiakirjoihin.

Jollei kenttätutkimusta suoriteta sokkokokeena, sovelletaan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kenttäkokeissa käytettäviksi tarkoitettujen

formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa merkinnöissä on oltava selvästi ja pysyvästi maininta ”Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kenttäkokeessa käytettäväksi”.

1.4.2. TEHOON LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Prekliiniset vaatimukset

A.1. Tutkimukset, jotka osoittavat farmakologisen vaikutuksen

A.2. Tutkimukset, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit

A.3. Tutkimukset, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin

A.4. Tutkimukset, jotka osoittavat kohde-eläimen turvallisuuden

A.5. Tutkimukset, joilla tutkitaan resistenssiä.

Kaikista tutkimuksen aikana ilmaantuvista odottamattomista tuloksista on annettava yksityiskohtainen kuvaus.

B. Kliiniset vaatimukset

B.1. Käytettyjen valmiste-erien koostumus

B.2. Kohdelajin sietokyky

B.3. Bibliografiset tiedot

2 OSA – Biologisia eläinlääkkeitä koskevat tekniset vaatimukset

2.1. JOHDANTO

Teknisissä asiakirjoissa on oltava yksityiskohtainen ja kattava kuvaus tutkimuksista, jotka on suoritettu tai joihin viitataan, käytetyt menetelmät mukaan luettuina. On varmistettava, että saatavilla olevat tiedot ovat relevantteja ja laadultaan riittäviä vaatimusten täyttämiseen.

Toimitettujen tietojen on oltava riittävät seuraavien määrittämiseksi:

- annostus eri eläinlajeille, joille eläinlääke on tarkoitettu, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä ehdotettu kelpoisuusaika;
- syyt mahdollisiin varotoimiin ja turvallisuustoimenpiteisiin eläinlääkkeen varastoinnin aikana, annettaessa sitä eläimille tai hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot mahdollisista riskeistä, joita eläinlääkkeestä voi aiheutua ympäristölle, kansanterveydelle ja eläinten terveydelle;
- tiedot elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen eläinlääkkeiden varoajasta;
- käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittatapahtumat.

Hakemuksessa on oltava valmistajan käyttämien testausmenetelmien kuvaus, farmaseuttisten (fysikaalis-kemiallisten, biologisten tai mikrobiologisten) testien ja turvallisuustestien tulokset, mukaan luettuna testit, joilla arvioidaan valmisteen mahdollisesti ympäristölle aiheuttamat riskit. Nämä vaikutukset on arvioitava ja niiden rajoittamiseksi on harkittava

tapauskohtaisesti erityissäännöksiä. Lisäksi on toimitettava jäämätestien sekä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset.

Farmakologiset, toksikologiset, jäämä- ja turvallisuustestit on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/10/EY ja 2004/9/EY vahvistettujen hyvää laboratoriokäytäntöä koskevien säännösten mukaisesti.

Muut eläinkokeet kuin kliiniset tutkimukset on suoritettava direktiivin 2010/63/EU mukaisesti.

Aineiston on sisällettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa tarkoitettuja muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden leviämiseen liittyvien ympäristöriskien arviointi. Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti.

Hakemuksessa on tarvittaessa oltava lääketurvajärjestelmää koskevat tiedot.

Keskitettyyn menettelyyn tarkoitetut hakemukset on toimitettava lääkevirastolta saatavien mallien muodossa.

2.2. LAATUA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

2.2.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Kaikki analyysimenettelyt on kuvailtava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat tarvittaessa toistettavissa (esim. virallisessa laboratoriossa). Hakijan on validoitava kaikki menettelyt ja toimitettava validointitutkimusten tulokset.

Immunologisia lääkkeitä koskevissa hakemuksissa on oltava tiedot lopullisen rokotevalmisteen valmistamisessa tarvittavista liuottimista.

Immunologista eläinlääkettä on pidettävä yhtenä tuotteena, vaikka vaadittaisiin enemmän kuin yksi liuotin, jotta voidaan valmistaa lopputuotteen eri valmisteet, jotka voivat olla tarkoitettuja eri antoreittejä tai -tapoja varten. Liuottimet voidaan pakata erikseen tai yhteen rokotepullojen kanssa.

2.2.2. LAATUUN LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Laadullinen ja määrällinen koostumus

A.1. Laadullinen koostumus

A.2. Tavanomaiset käsitteet

A.3. Määrällinen koostumus

A.4. Lääkekehitys

A.5. Säilytysastiat

B. Valmistusmenetelmän kuvaus

C. Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus

C.1. Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet

C.2. Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa

C.2.1. Biologista alkuperää olevat lähtöaineet

C.2.2. Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

C.2.3. Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi

D. Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit

E. Lopputuotteen valvontatestit

E.1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

E.2. Vaikuttavien aineiden tunnistustiedot

E.3. Erän tiitteri tai voimakkuus

E.4. Adjuvanttien tunnistustiedot ja määrittäminen

E.5. Apuaineen ainesosien tunnistustiedot ja määrittäminen

E.6. Turvallisuustestit

E.7. Steriiliys- ja puhtaustestit

E.8. Jäännöskosteus

E.9. Inaktivaatio

F. Erien yhdenmukaisuus

G. Säilyvyystestit

H. Muuntogeenisiä organismeja koskevat muut tiedot

2.3. TURVALLISUUTTA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

2.3.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Turvallisuustestit on suoritettava kohdelajilla.

Turvallisuustestien on tuotava esiin biologisen eläinlääkkeen aiheuttamat mahdolliset riskit, jotka voivat ilmetä esitetyissä käyttöolosuhteissa eläimillä. Kyseiset riskit on arvioitava suhteessa valmisteen mahdollisiin hyötyihin. Asiaankuuluvien tutkimusten mukana on toimitettava todistukset hyvän laboratoriokäytännön noudattamisesta.

Turvallisuutta koskevia asiakirjoja on käytettävä niiden mahdollisten riskien arvioimiseksi, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle.

Silloin kun immunologiset eläinlääkkeet sisältävät eläviä organismeja, erityisesti sellaisia, joita rokotetut eläimet voisivat levittää, on samaan tai mihin tahansa muuhun mahdollisesti altistuvaan lajiin kuuluviin rokottamattomiin eläimiin kohdistuva mahdollinen riski

arvioitava. Jos elävät rokotekannat saattavat olla zoonoosin aiheuttajia, ihmisille aiheutuva riski on arvioitava.

Eläinlääkkeen ympäristöriskien arvioinnissa on arvioitava mahdolliset haittavaikutukset, joita valmisteen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja määritettävä varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten riskien vähentämiseksi.

Arviointi on tavallisesti kaksivaiheinen. Arviointia koskevat yksityiskohtaiset tiedot on toimitettava annettujen ohjeiden mukaisesti. Arvioinnin ensimmäinen vaihe on aina suoritettava, ja siinä on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu valmisteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat seikat:

- kohde-eläinlajit ja esitetty käyttötapa,
- antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ympäristöön,
- mahdollisuus, että lääkityt eläimet erittävät ympäristöön valmistetta ja sen vaikuttavia aineita, ja niiden pysyvyys eritteissä,
- käyttämättömien valmisteiden tai valmistejätteiden hävittäminen.

Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että valmisteella saattaa olla ympäristöä altistava vaikutus, on hakijan edettävä toiseen vaiheeseen ja arvioitava eläinlääkkeen mahdolliset ympäristöriskit. Tarvittaessa on tehtävä lisätutkimuksia valmisteen vaikutuksista maaperään, veteen, ilmaan, vesistöihin ja muihin kuin kohdeorganismeihin.

2.3.2. TURVALLISUUTEEN LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Prekliiniset tutkimukset

- A.1. Kerta-annoksen turvallisuus
- A.2. Kertayliannoksen turvallisuus
- A.3. Toistetun annoksen turvallisuus
- A.4. Lisääntymistoimintojen tutkiminen
- A.5. Immunologisten toimintojen tutkiminen
- A.6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille
 - A.6.1. Rokotekannan leviäminen
 - A.6.2. Jakaantuminen rokotetussa eläimessä
 - A.6.3. Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi
 - A.6.4. Rokotekannan biologiset ominaisuudet
 - A.6.5. Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely
- A.7. Käyttäjien turvallisuus
- A.8. Jäämien määrittäminen
- A.9. Yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa

B. Kliiniset tutkimukset

C. Ympäristöriskien arviointi

D. Muuntogeenisiä organismeja sisältäviltä tai niistä koostuvilta eläinlääkkeiltä edellytetty arviointi

2.4. TEHOA KOSKEVAT ASIAKIRJAT

2.4.1. PERUSPERIAATTEET JA -VAATIMUKSET

Kaikki tehon osoittamista koskevat tutkimukset on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on laadittava kirjallisesti ennen tutkimuksen aloittamista. Tehon osoittamista koskevien kokeiden järjestelyä, suorittamista, tietojen keruuta, asiakirjoja ja varmentamista koskevat ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan.

Kaikki tehon osoittamista koskevat tutkimukset ja kokeet on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä suoritettavissa vertailevissa tutkimuksissa tai kokeissa.

Laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien tutkimusten on oltava vertailevia tutkimuksia, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä, paitsi jos se ei ole perusteltua eläinten hyvinvointiin liittyvistä syistä ja jollei tehoa voida osoittaa muulla tavoin. Yleensä laboratoriotutkimuksia tukevat kenttäoloissa suoritettut kokeet, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä.

2.4.2. TEHOON LIITTYVIÄ TIETOJA KOSKEVAT VAATIMUKSET

A. Prekliiniset tutkimukset

A.1. Käytetyn valmiste-erän laatua koskevat tiedot

A.2. Tutkimuksen kuvaus

B. Kliiniset tutkimukset

B.1. Käytetyn valmiste-erän laadulliset tiedot

B.2. Tutkimuksen kuvaus

C. Bibliografiset tiedot

2.5. ROKOTEANTIGEEENIN KANTATIEDOSTOT

Rokoteantigeenin kantatiedostolla tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksen erillistä osaa, joka sisältää kaikki olennaiset laatua koskevat tiedot jokaisesta kyseisen eläinlääkkeen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai

myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

2.6. USEITA KANTOJA KOSKEVA HAKEMUSAINEISTO

Useita kantoja koskeva hakemusaineisto on jätettävä suu- ja sorkkataudin, lintuinfluenssan ja bluetongue-taudin rokotteita koskevan hakemuksen yhteydessä.

Useita kantoja koskevalla hakemusaineistolla tarkoitetaan yhtä aineistoa, joka sisältää tarvittavat tiedot erilaisten kantavaihtoehtojen tai -yhdistelmien ainutkertaista ja yhtä, perusteellista tieteellistä arviointia varten, jotta voidaan myöntää myyntilupa antigeenirakenteeltaan muuntuvia viruksia vastaan annettaville rokotteille.

3 OSA – Homeopaattisia eläinlääkkeitä koskevat tekniset vaatimukset

3.1. JOHDANTO

Edellä 1 osassa kuvattuja vaatimuksia sovelletaan 88 artiklassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin seuraavin muutoksin:

3.2. LAATU

3.2.1. TERMINOLOGIA

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on tarvittaessa ilmoitettava.

3.2.2. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS

Hakemuksen mukana olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineksista, joita on käytetty homeopaattisen kannan ensimmäisestä tuotantovaiheesta lopulliseen homeopaattiseen eläinlääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen homeopaattiseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti. Jos toksisia ainesosia esiintyy, tämä on mahdollisuuksien mukaan tarkastettava lopullisessa laimennuksessa. Jos tämä ei kuitenkaan ole mahdollista korkean laimennusasteen vuoksi, toksiset ainesosat on tarkastettava aikaisemmassa vaiheessa. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopputuotteeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaisuudessaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asianomaisessa monografiassa tai sen puuttuessa jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevassa farmakopeassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti.

3.2.3. LOPULLISEN LÄÄKKEEN VALVONTATESTIT

Hakijan on perusteltava asianmukaisesti kaikki poikkeukset yleisistä laatuvaatimuksista.

Kaikki sellaiset ainesosat, joilla voi olla toksikologisia vaikutuksia, on tunnistettava ja niiden pitoisuudet määritettävä. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti merkittävien ainesosien tunnistaminen ja/tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen

vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessin validoinnin avulla.

3.2.4. SÄILYVYYSTESTIT

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisten kantojen säilyvyyttä koskevat tiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista tehtyihin laimennuksiin tai potentointiin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

3.3. TURVALLISUUS

Edellä 1 osassa vahvistettuja turvallisuusvaatimuksia sovelletaan 88 artiklassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden rekisteröintiin, sanotun kuitenkin rajoittamatta asetuksen (EY) N:o 470/2009 säännösten soveltamista elintarviketuotantolajeille annettavaksi tarkoitettuihin homeopaattisiin kantoihin sisältyvien aineiden osalta.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka kaikkia tutkimuksia ei ole tehty.

LIITE III

Myyntilupahakemuksen yhteydessä jätettyjä lyhennettyjä ja suppeita hakemusaineistoja koskevat vaatimukset

1. Rinnakkaiseläinlääkkeet

Rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevien hakemusten on sisällettävä liitteessä I tarkoitettut asiakirjat, laatua koskevat tiedot sekä tiedot, jotka osoittavat, että valmistellaan vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta sama koostumus ja sama lääkemuoto kuin vertailuvalmisteella, ja tiedot, jotka osoittavat biologisen samanarvoisuuden vertailuvalmisteen kanssa.

Lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuotoja on pidettävä samana lääkemuotona.

Valmisteyhteenvedon kaikki väitteet, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ja/tai sen terapeuttisen luokan ominaisuuksien kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä tai kliinisissä katsauksissa ja tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen tai lisätutkimusten tai molempien avulla.

Seuraavat tiedot on toimitettava hakemuksen osana:

- perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi,
- yhteenvedo niiden vaikuttavien aineiden erien ja lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista), joita esitetään käytettäväksi valmisteessa, sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi,
- biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty,
- hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisien turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus; tietojen on sisällettävä näyttöä siitä, että terapeuttisen osan

farmakokinetiikka tai farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla.

Lihakseen, ihon alle tai ihon läpi annettavaksi tarkoitettujen rinnakkaiseläinlääkkeiden osalta on toimitettava seuraavat lisätiedot:

- antokohdan jäämien vastaavan tai poikkeavan poistumisen osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla jäämien poistumista koskevilla tutkimuksilla,
- kohde-eläinten sietokykyä antokohdassa osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla kohde-eläimen sietokykyä koskevilla tutkimuksilla.

2. Samankaltaiset biologiset eläinlääkkeet

Jos biologinen eläinlääke, joka on samankaltainen kuin biologinen vertailuvalmiste, ei vastaa rinnakkaislääkkeen määritelmän vaatimuksia, on toimitettava muita tietoja biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla täydennettyjen farmaseuttisten, kemiallisten ja biologisten tietojen lisäksi. Tällöin on toimitettava erityisesti valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevia lisätietoja.

3. Bibliografisiin tietoihin perustuvat hakemukset

Eläinlääkkeiltä, joiden vaikuttavilla aineilla on 20 artiklassa tarkoitettu 'vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö', dokumentoitu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso, edellytetään seuraavia tietoja:

A. Liitteessä I mainitut tiedot

B. Laatu koskevat tiedot

C. Yksityiskohtainen tieteellinen julkaisuluettelo, joka kattaa kaikki turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tekijät

D. Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä valmisteilla.

Edellä olevan 1 kohdan mukaiseen tieteelliseen kirjallisuuteen ei saa viitata, jos hakemus sisältää uuden käyttöaiheen vakiintuneessa käytössä olevalle aineelle.

Arviointilausuntoja, jotka lääkevirasto julkaisee jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevien hakemusten arvioinnin seurauksena asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti, voidaan käyttää 1 kohdassa tarkoitettuna tieteellisenä kirjallisuutena, etenkin vaikuttavan aineen turvallisuuden osoittamiseksi.

4. Yhdistelmäeläinlääkkeet

Yhdistelmäeläinlääkkeistä on toimitettava liitteen II mukaiset tiedot. Turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia ei ole tarpeen toimittaa jokaisen vaikuttavan aineen osalta. On kuitenkin mahdollista sisällyttää yksittäisten aineiden tiedot kiinteää yhdistelmälääkettä koskevaan hakemukseen.

Tietojen toimittamista kustakin yksittäisestä aktiivisesta aineesta yhdessä vaadittujen, käyttäjien turvallisuutta ja jäämien poistumista koskevien tutkimusten ja kiinteän yhdistelmälääkkeen kliinisten tutkimusten kanssa voidaan pitää riittävänä perusteena yhdistelmälääkettä koskevien tietojen pois jättämiselle eläinten hyvinvoinnin perusteella ja

tarpeettoman testaamisen välttämiseksi, jollei ole aihetta epäillä lisääntyneeseen toksisuuteen johtavaa vuorovaikutusta.

Tarvittaessa on toimitettava tiedot valmistuspaikoista ja vierasaineiden turvallisuuden arvioinnista.

5. Tietoiseen suostumukseen perustuvat hakemukset

Asetuksen 19 artiklaan perustuvien hakemusten on sisällettävä liitteen I mukaiset tiedot edellyttäen, että alkuperäisen eläinlääkkeen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevan asiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin. Tällöin ei ole tarvetta toimittaa laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia yksityiskohtaisia ja kriittisiä yhteenvetoja.

6. Poikkeuksellisissa olosuhteissa jätettävien hakemusten asiakirja-aineisto

Myyntilupa voidaan myöntää tiettyjen erityisehtojen ja rajoitusten perusteella, jotka edellyttävät hakijan ottavan käyttöön varsinkin eläinlääkkeen turvallisuutta ja tehoa koskevia erityismenettelyjä, jos, kuten 22 artiklassa säädetään, hakija voi osoittaa, ettei se kykene toimittamaan tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa koskevia kattavia tietoja.

LIITE IV
VASTAAVUUSTAULUKKO

Direktiivi 2001/82/EY

Direktiivi 2001/82/EY	Tämä asetus
1 artikla	4 artikla
2 artiklan 1 kohta 2 artiklan 2 kohta 2 artiklan 3 kohta	2 artiklan 1 kohta 3 artikla 2 artiklan 2, 3 ja 4 kohta
3 artikla	2 artiklan 4 kohta
4 artiklan 2 kohta	120 artikla
5 artikla	5 artikla
6 artikla	7 artiklan 4 kohta
7 artikla	119 artikla
8 artikla	119 ja 121 artikla
9 artikla	8 artikla
10 artikla	115 artikla
11 artikla	116 ja 117 artikla
12 artikla	7 artikla
13 artiklan 1 kohta 13 artiklan 2, 3 ja 4 kohta	16 artikla 18 artikla
13 a artikla	20 artikla
13 b artikla	17 artikla
13 c artikla	19 artikla
14 artikla	30 artikla
16 artikla	88 artikla
17 artikla	89 artikla
18 artikla	90 artikla

19 artikla	88 artikla
20 artikla	88 artikla
21 artiklan 1 kohta 21 artiklan 2 kohta	42 artiklan 1 kohta 43 artikla
22 artikla	45 artikla
23 artikla	23 ja 24 artikla
24 artikla	25 artikla
25 artikla	28 artikla
26 artiklan 3 kohta	22 artikla
27 artikla	55 artikla
27 a artikla	53 artikla
27 b artikla	58 artikla
28 artikla	5 artiklan 2 kohta
30 artikla	32 artikla
31 artikla	142 artikla
32 artikla	46 ja 48 artikla
33 artikla	49 artikla
35 artikla	84 artikla
36 artikla	85 artikla
37 artikla	86 artikla
38 artikla	87 artikla
39 artikla	58 artikla
44 artikla	91 artikla
45 artikla	92 artikla
46 artikla	93 artikla
47 artikla	93 artikla
48 artikla	96 artikla
50 artikla	98 artikla

51 artikla	92 artikla
52 artikla	100 artikla
53 artikla	100 artikla
55 artikla	100 artikla
56 artikla	102 artikla
58 artikla	9 ja 10 artikla
59 artikla	11 artikla
60 artikla	10 artiklan 3 kohta
61 artikla	13 artikla
65 artikla	104 ja 105 artikla
66 artikla	107 artikla
67 artikla	29 artikla
68 artikla	109 artikla
69 artikla	112 artikla
70 artikla	114 artikla
71 artikla	113 artikla
72 artikla	74 artikla
73 artikla	74 artikla
74 artikla	78 artikla
75 artikla	78 artikla
76 artikla	75 artikla
78 artiklan 2 kohta	131 artikla
80 artikla	125 artikla
81 artikla	129 artikla
83 artikla	132 artikla
84 artikla	133 artikla
85 artiklan 3 kohta	123 ja 124 artikla

87 artikla	79 artiklan 2 kohta
88 artikla	7 artiklan 7 kohta
95 artikla	8 artiklan 2 kohta
95 a artikla	122 artikla