



EUROOPA
KOMISJON

Brüssel, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

LISAD

järgmise ettepaneku juurde:

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS

veterinaarravimite kohta

{ SWD(2014) 273 final }

{ SWD(2014) 274 final }

LISAD
järgmise ettepaneku juurde:
EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS
veterinaarravimite kohta

I LISA
Artikli 7 lõike 1 punktis a osutatud haldusteave

1. Taotleja

- 1.1. Ravimi turulelaskmise eest vastutava isiku nimi või ärinimi ja aadress või registreeritud tegevuskoht
- 1.2. Tootja(te) nimi ja aadress
- 1.3. Tootmise eri etappides kasutatavate tootmiskohtade nimi ja aadress
- 1.4. Vajaduse korral importija nimi ja aadress

2. Veterinaarravimi andmed

- 2.1. Veterinaarravimi kavandatav nimetus
- 2.2. Toimeained
- 2.3. Toimeainekogus
- 2.4. Ravimivorm
- 2.5. Manustamistee
- 2.6. Manustamisviis
- 2.7. Sihtliigid

3. Tootmisalane ja ravimiohutuse järelevalve alane teave

- 3.1. Tootmisloa olemasolu kinnitus
- 3.2. Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku tunnuscode või viitenumber

4. Ravimiinfo

- 4.1. Artikli 30 kohaselt koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kavand
- 4.2. Ravimi lõpliku esitlusvormi, sealhulgas pakendi ja märgistuse kirjeldus
- 4.3. Käesoleva määruse artiklite 9–14 kohaselt esmapakendil, välispakendil ja pakendi infolehel esitatava teabe kavandatav tekst

5. Muu teave

- 5.1. Loetelu riikidest, kus veterinaarravimi jaoks on antud müügiluba
- 5.2. Vajaduse korral koopiad kõikidest ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis moodustavad osa liikmesriikides antud müügilubade tingimustest
- 5.3. Loetelu riikidest, kus taotlus on esitatud või tagasi lükatud
- 5.4. Vajaduse korral loetelu riikidest, kus veterinaarravim kavatakse turule lasta
- 5.5. Otsustava tähtsusega eksperdiaruanded kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta

II LISA

Artikli 7 lõike 1 punktis b osutatud tehnilised nõuded

1. OSA. Tehnilised nõuded muude kui bioloogiliste veterinaarravimite puhul

1.1. SISSEJUHATUS

Tehnilised dokumendid sisaldavad tehtud või viidatud katsete ja uuringute, sealhulgas kasutatud meetodite üksikasjalikku ja täielikku kirjeldust. Andmed on asjakohased ning veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse tõendamiseks piisava kvaliteediga.

Andmed on piisavad, et võimaldada kindlaks määrata:

- veterinaarravimi annused eri loomaliikide puhul, ravimivorm, manustamisviis ja manustamistee ning kõlblikkusaeg;
- veterinaarravimi säilitamisel ja loomadele manustamisel ning jäätmete kõrvaldamisel võetavad ettevaatusabinõud ja ohutusmeetmed, kusjuures märgitakse ära veterinaarravimist tulenevad võimalikud ohud keskkonnale ning inimeste ja loomade tervisele;
- toiduloomade liikide jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul keeluaeg;
- ravinäidustused, vastunäidustused ja kõrvalnähud.

Taotlus sisaldab tootja kasutatud katsemeetodite kirjeldust ning farmatseutiliste (füüsikaliskeemiliste, bioloogiliste või mikrobioloogiliste) katsete ja ohutuskatsete, sealhulgas ravimi võimalike keskkonnohtude hindamiseks tehtud katsete tulemusi. Peale selle esitatakse ravimijääkide tuvastamise katsete ning eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemused.

Vajaduse korral esitatakse selliste uuringute tulemused, mis annavad teavet inimeste tervisele, toiduohutusele või loomade tervisele avalduvate otseste või kaudsete ohtude kohta, mis tulenevad mikroobivastase ravimi kasutamisest loomadel; samuti esitatakse taotleja kavandatavate antimikroobikumiresistentsuse teket takistavate riskivähendamismeetmete mõju hinnang.

Farmakoloogilised, toksikoloogilised, ravimijääkide tuvastamise ja ohutuskatsed tehakse vastavuses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivide 2004/10/EÜ¹ ja 2004/9/EÜ² sätetega hea laboritava kohta.

Toimikus esitatakse keskkonnoahu hinnang seoses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ artiklis 2 esitatud määratlusele vastavaid geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või neist koosnevate veterinaarravimite turulelaskmisega. Kõnealune teave esitatakse kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ sätetega.

Loomadel tehtavad katsed, välja arvatud kliinilised uuringud, viiakse läbi kooskõlas direktiivi 2010/63/EL.

Vajaduse korral sisaldab taotlus teavet ravimiohutuse järelevalve süsteemi kohta.

Tsentraliseeritud menetluse raames esitatavate taotluste puhul kasutatakse toimiku esitamiseks ameti kättesaadavaks tehtud vorme.

¹ Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/10/EÜ, 11. veebruar 2004, mis käsitleb keemiliste ainete katsete tegemisel heade laboritavade põhimõtete rakendamist ja nende rakendamise tõendamist puudutavate õigusnormide ühtlustamist (ELT L 50, 20.2.2004, lk 44).

² Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/9/EÜ, 11. veebruar 2004, heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta (ELT L 50, 20.2.2004, lk 28).

1.2. KVALITEETI KÄSITLEVAD DOKUMENDID

1.2.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Kvaliteediandmed sisaldavad järgmist teavet veterinaarravimi toimeainete ja valmisravimi kohta:

- tootmisprotsessi kirjeldus,
- toimeainete ja ravimi kirjeldus ja omadused,
- kvaliteedikontrolli kord ja nõuded,
- püsivus,
- koostise kirjeldus,
- ravimi väljatöötamist käsitlev teave.

Kõik katsemenetlused vastavad lähtematerjalide ja valmisravimi analüüsi ja kvaliteedikontrolli kriteeriumidele. Esitatakse valideerimisuringute tulemused.

Esitatakse kõiki kasutatud katsemenetlusi käsitlev piisavalt üksikasjalik teave, et võimaldada katsete kordamist pädeva asutuse nõudel tehtavate kontrollikatsetega; samuti esitatakse kasutatud eriseadmete ja -vahendite piisavalt üksikasjalik kirjeldus.

Märgitakse laboris kasutatavate reaktiivide valemid ja vajaduse korral valmistamismeetod. Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud katsemenetluste puhul võib menetluse kirjelduse asemel esitada üksikasjaliku viite asjaomasele farmakopöale.

Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöas määratletud keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Kui on kasutatud muid etalonaineid ja standardeid, esitatakse sellekohane teave ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult.

Kui veterinaarravimi toimeaine esineb sellise inimtervishoius kasutatava ravimi koostises, mille müügiluba on antud kooskõlas direktiiviga 2001/83/EÜ, võib asjaomase toimeainega või vajaduse korral veterinaarravimiga seotud dokumendid asendada kõnealuse direktiivi I lisa mooduli 2 punktis 2.3 sätestatud kvaliteediülevaatega.

Kui pädev asutus on avalikult teatanud, et valmisravimit käsitleva keemilise, farmatseutilise ja bioloogilise/mikrobioloogilise teabe võib toimikusse lisada vaid ühise tehnilise dokumendi vormingus, võib veterinaarravimi tootmiseks nõutavate farmatseutiliste katsete tulemuste üksikasjaliku hindava kokkuvõtte esitada kvaliteediülevaate vormingus.

Piiratud turgudega seotud taotluste puhul ei pea ühise tehnilise dokumendi vormingu kasutamisel taotlema pädevate asutuste eelnevat nõusolekut.

1.2.2. KVALITEETI KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

A.1. Kvalitatiivsed andmed veterinaarravimi kohta

A.2. Kvalitatiivsed andmed pakendi ja selle sulgemise süsteemi kohta

A.3. Tavamõisted

A.4. Kvantitatiivsed andmed

A.5. Farmatseutiline arendustöö

B. Tootmismeetodi kirjeldus

C. Lähtematerjalide kontroll

C.1. Toimeained

- i) Farmakopöades loetletud toimeained
- ii) Farmakopöades loetlemata toimeained
- iii) Füüsikalis-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust

C.2. Abiained

Esitatakse tõendavad dokumendid selle kohta, et veterinaarravimitesse lisatavad värvained vastavad Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2009/35/EÜ³ nõuetele, välja arvatud juhul, kui müügiloa taotluses käsitletakse teatavaid paikseks kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimeid, näiteks insektitsiidseid kaelarihmu või kõrvamärke.

Esitatakse tõendavad dokumendid selle kohta, et kasutatavad värvained vastavad komisjoni direktiivis 2008/128/EÜ⁴ sätestatud puhtusekriteeriumidele.

C.3. Pakendi sulgemise süsteemid

- i) Toimeaine
- ii) Valmisravim

C.4. Bioloogilise päritoluga ained

D. Tootmisprotsessi vaheetappides tehtavad kontrollikatsed

E. Valmisravimi kontrollimise katsed

- E.1. Valmisravimi üldandmed
- E.2. Toimeaine(te) tuvastamine ja analüüs
- E.3. Abiainete tuvastamine ja analüüs
- E.4. Ohutuskatsed

F. Püsivuskatsed

- F.1. Toimeaine(d)
- F.2. Valmisravim

1.3. OHUTUST KÄSITLEVAD DOKUMENDID

³ Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2009/35/EÜ, 23. aprill 2009, ravimites lubatud värvainete kohta (ELT L 109, 30.4.2009, lk 10).

⁴ Komisjoni direktiiv 2008/128/EÜ, 22. detsember 2008, millega nähakse ette toiduainetes kasutatavate värvainete puhtuse erikriteeriumid (ELT L 6, 10.1.2009, lk 20).

1.3.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Ohutust käsitlevates dokumentides esitatakse hinnang järgmiste ohtude kohta:

- a) veterinaarravimi võimalik toksilisus ja mis tahes võimalik soovimatu mõju, mis võib avalduda kavandatavate loomadel kasutamise tingimuste puhul; selle hindamisel lähtutakse asjaomase haigusseisundi raskusest;
- b) ravitavatelt loomadelt saadavates toiduainetes sisalduvate asjaomase veterinaarravimi või toimeaine jääkide võimalik kahjulik mõju inimesele ning raskused, mis võivad kõnealuste jääkide tõttu tekkida toiduainete tööstuslikul töötlemisel;
- c) võimalikud ohud, mis tulenevad inimeste kokkupuutest asjaomase veterinaarravimiga;
- d) veterinaarravimi kasutamisest tulenevad võimalikud keskkonnaohud;
- e) antimikroobikumiresistentsuse tekkega seotud võimalikud ohud.

Ohutust käsitlevate dokumentidega tõendatakse, et eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel on kasutatud matemaatilisi ja statistilisi meetodeid. Peale selle esitatakse teave veterinaarravimi ravipotentsiaali ja ravimi kasutamisega seotud ohtude kohta.

Mõnel juhul võib olla vajalik määrata lähteühendi metaboliite, kui sellised metaboliidid on kahjulikud.

Farmaatsiasektoris esmakordselt kasutatavat abiainet käsitatakse toimeainena.

Toiduloomadel kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimite puhul hõlmavad jääke käsitlevad dokumendid järgmist:

- a) teave selle kohta, mil määral ja kui kaua püsivad veterinaarravimi või selle metaboliitide jäägid ravitava looma söödavates kudedes või selliselt loomalt saadud piimas, munades ja/või mees;
- b) tõendus selle kohta, et on võimalik kehtestada realistlikud keeluajad, mida on tegelikes loomapidamistingimustes võimalik järgida;
- c) tõendus selle kohta, et jääkide kudedest kadumise uuringus kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et tagada jääkide kohta esitatud andmete piisav usaldusväärsus nende alusel keeluaja määramiseks.

Esitatakse keskkonnaohu hinnang, milles käsitletakse veterinaarravimi kasutamisest keskkonnale tuleneda võivat soovimatut mõju ja sellise mõju esinemise tõenäosust. Hindamisel määratakse samuti kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud asjaomaste ohtude vähendamiseks.

Hindamine toimub tavaliselt kahes etapis. Hindamise esimene etapp viiakse alati läbi ning teine etapp viiakse läbi vajaduse korral. Hindamise üksikasjad esitatakse kooskõlas heakskiidetud suunistega. Hindamisel tehakse kindlaks, kas ravimi kokkupuude keskkonnaga on võimalik, ning määratakse sellise kokkupuutega seotud ohu tase, võttes arvesse eelkõige järgmisi aspekte:

- a) sihtloomaliigid ja kavandatav kasutusviis;
- b) manustamisviis, eelkõige seoses ravimi vahetu keskkonda sattumise tõenäolise ulatusega;

c) ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalik keskkonda eritumine ravitavate loomade kaudu ning nende püsivus eritistes;

d) kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamine.

Teises etapis viiakse kooskõlas kehtestatud suunistega läbi täiendavad eriuuringud seoses ravimi säilimise ja mõjuga konkreetsetes ökosüsteemides. Võetakse arvesse ravimi keskkonnaga kokkupuute ulatust ning kättesaadavat teavet asjaomaste ainete, sealhulgas metaboliitide füüsikalise-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omaduste kohta.

1.3.2. OHUTUST KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Ohutuskatsed

A.1. Ravimi ja selle toimeaine(te) täpne määratlus

A.2. Farmakoloogia

A.2.1. Farmakodünaamika

A.2.2. Farmakokineetika

A.3. Toksikoloogia

A.3.1. Ühekordse annuse toksilisus

A.3.2. Toksilisus kordusannuste manustamisel

A.3.3. Talutavus asjaomase sihtliigi puhul

A.3.4. Reproduktiivtoksilisus, sealhulgas arengutoksilisus

A.3.4.1. Paljunemisvõimele avalduva mõju uuring

A.3.4.2. Arengutoksilisuse uuring

A.3.5. Genotoksilisus

A.3.6. Kantserogeensus

A.4. Muud nõuded

A.4.1. Jääkide mikrobioloogilised omadused (võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale ja toidu tööstuslikul töötlemisel kasutatavatele mikroorganismidele)

A.4.2. Mõju inimesele

A.4.3. Resistentsuse teke

A.5. Kasutajate ohutus

A.6. Keskkonnaohu hindamine

A.6.1. Selliste veterinaarravimite keskkonnaohu hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest

A.6.2. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnaohu hindamine

B. Ravimijääkide tuvastamise katsed

B.1. Metabolism ja jääkide kineetika

B.1.1. Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, metabolism, eritumine)

B.1.2. Jääkide kadumine kudedest

B.2. Jääkide tuvastamise meetod

1.4. EFEKTIIVSUST KÄSITLEVAD DOKUMENDID

1.4.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Esitatakse eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemused.

Eelkliiniliste uuringute tulemused hõlmavad andmeid ravimi farmakoloogilise toime ja talutavuse kohta.

Kliiniliste uuringutega tõendatakse või kinnitatakse veterinaarravimi efektiivsust kavandatava annustamisrežiimi ja manustamistee puhul ning määratakse kindlaks näidustused ja vastunäidustused vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, juhised ravimi kasutamiseks ning samuti võimalikud kõrvalnähud.

Katseandmeid kinnitatakse tavapärastes välitingimustes kogutud andmetega.

Kliinilistes uuringutes kasutatakse loomade kontrollrühma (kliinilised võrdlusuuringud), välja arvatud juhul, kui uuringute läbiviimine kontrollrühmata on põhjendatud. Saadud tulemusi ravimi efektiivsuse kohta võrreldakse tulemustega, mis on saadud sihtliigi loomadel, kellele on manustatud liidus samadel näidustustel ja samal sihtloomaliigil kasutamiseks lubatud veterinaarravimit või platseebot või kes ei ole ravi saanud. Esitatakse kõik tulemused, nii positiivsed kui ka negatiivsed.

Kliiniliste uuringute plaani koostamisel ning tulemuste analüüsimisel ja hindamisel kasutatakse väljakujunenud statistilisi põhimõtteid, välja arvatud põhjendatud juhtudel.

Veterinaarravimi kõik kliinilised uuringud tehakse kooskõlas üksikasjaliku uuringuplaaniga.

Kliinilised uuringud tehakse vastavuses väljakujunenud hea kliinilise tava põhimõtetega ning kooskõlas loomkatsete asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtetega.

Enne väliuuringu alustamist saadakse uuringus kasutatavate loomade omanikult teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku teavitatakse kirjalikult eelkõige uuringus osalemise tagajärgedest seoses ravitavate loomade hilisema kõrvaldamise või neilt toiduainete saamisega. Koopia kõnealusest teatisest, millele loomaomanik andnud oma kaasallkirja ja märkinud allkirjastamise kuupäeva, lisatakse uuringu dokumentidele.

Analoogia põhjal kohaldatakse veterinaarsetes väliuuringutes kasutamiseks ette nähtud preparaate margistust käsitlevaid sätteid, välja arvatud välitingimustes tehtavate pimeuuringute puhul. Kõikidel juhtudel kantakse margistusele selgesti nähtavalt ja kustutamatu sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes väliuuringutes”.

1.4.2. EFEKTIIVSUST KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Eelkliinilisi uuringuid käsitlevad andmenõuded

A.1. Farmakoloogilist toimet tõendavad uuringud

A.2. Ravitoime aluseks olevaid farmakodünaamilisi mehhanisme selgitavad uuringud

A.3. Farmakokineetilist põhiprofiili kinnitavad uuringud

A.4. Uuringud, millega tõendatakse ohutust sihtloomadele

A.5. Resistentsuse uuringud

Kui katsete käigus saadakse ootamatuid tulemusi, esitatakse selle kohta üksikasjalik selgitus.

B. Kliinilisi uuringuid käsitlevad andmenõuded

B.1. Kasutatud ravimipartii koostis

B.2. Talutavus sihtliigi puhul

B.3. Bibliograafiline teave

2. OSA. Tehnilised nõuded bioloogiliste veterinaarravimite puhul

2.1. SISSEJUHATUS

Tehnilised dokumendid sisaldavad tehtud või viidatud uuringute, sealhulgas kasutatud meetodite üksikasjalikku ja täielikku kirjeldust. Tagatakse, et kättesaadavad andmed on asjakohased ja nõuete täitmiseks piisava kvaliteediga.

Esitavad andmed on piisavad, et võimaldada kindlaks määrata:

- annustamisrežiim eri loomaliikide puhul, kelle jaoks veterinaarravim on ette nähtud, ravimivorm, manustamisviis ja -tee ning kavandatav kõlblikkusaeg;
- põhjused ettevaatusabinõude ja ohutusmeetmete võtmiseks veterinaarravimi säilitamisel ja loomadele manustamisel ning jäätmete kõrvaldamisel, kusjuures märgitakse ära veterinaarravimist tulenevad võimalikud ohud keskkonnale ning inimeste ja loomade tervisele;
- toiduloomade liikide jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul keeluaeg;
- ravinäidustused, vastunäidustused ja kõrvalnähud.

Taotlus sisaldab tootja kasutatud katsemeetodite kirjeldust ning farmatseutiliste (füüsikalise-keemiliste, bioloogiliste või mikrobioloogiliste) katsete ja ohutuskatsete, sealhulgas ravimi võimalike keskkonnoahtude hindamiseks tehtud katsete tulemusi. Kõnealust mõju uuritakse ja igal eraldi juhul kaalutakse konkreetsete sätete kehtestamist selle piiramiseks. Peale selle esitatakse ravimijääkide tuvastamise katsete ning eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemused.

Farmakoloogilised, toksikoloogilised, ravimijääkide tuvastamise ja ohutuskatsed tehakse vastavuses direktiivide 2004/10/EÜ ja 2004/9/EÜ sätetega hea laboritava kohta.

Loomadel tehtavad katsed, välja arvatud kliinilised uuringud, viiakse läbi kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL.

Toimikus esitatakse keskkonnoahtu hinnang seoses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ artiklis 2 esitatud määratlusele vastavaid geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või neist koosnevate veterinaarravimite turulelaskmisega. Kõnealune teave esitatakse kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ sätetega.

Vajaduse korral sisaldab taotlus teavet ravimiohutuse järelevalve süsteemi kohta.

Tsentraliseeritud menetluse raames esitatavate taotluste puhul kasutatakse toimiku esitamiseks ameti kättesaadavaks tehtud vorme.

2.2. KVALITEETI KÄSITLEVAD DOKUMENDID

2.2.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Kõiki katsetes kasutatud analüüsimeetodeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et katseid oleks vajaduse korral võimalik korrata (nt ametlikus laboris). Taotleja valideerib kõik katsemeetodid ja esitab valideerimisuuringute tulemused.

Immunoloogilisi veterinaarravimeid käsitlevad taotlused sisaldavad teavet vaktsiini valmispreparaadi valmistamiseks vajalike lahjendite kohta.

Immunoloogilist veterinaarravimit käsitatakse sama ravimina ka juhul, kui valmisravimi eri preparaatide valmistamiseks vajatakse rohkem kui ühte lahjendit, et võimaldada näiteks eri manustamisteede või -viiside kasutamist. Lahjendid võib pakendada vaktsiinipudelitega ühte pakendisse või eraldi.

2.2.2. KVALITEETI KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

A.1. Kvalitatiivsed andmed

A.2. Tavamõisted

A.3. Kvantitatiivsed andmed

A.4. Ravimiarendus

A.5. Pakendid

B. Tootmismeetodi kirjeldus

C. Lähtematerjalide tootmine ja kontroll

C.1. Farmakopöades loetletud lähtematerjalid

C.2. Farmakopöades loetlemata lähtematerjalid

C.2.1. Bioloogilise päritoluga lähtematerjalid

C.2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähtematerjalid

C.2.3. Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed

D. Kontrollikatsed tootmisprotsessi ajal

E. Valmisravimi kontrollimise katsed

E.1. Valmisravimi üldandmed

E.2. Toimeaine(te) tuvastamine

E.3. Partiidi seloomustav tiiter või toime tugevus

E.4. Adjuvantide tuvastamine ja analüüs

- E.5. Abiainete tuvastamine ja analüüs
- E.6. Ohutuskatsed
- E.7. Steriilsuse ja puhtuse kontrollimise katse
- E.8. Jääkniiskus
- E.9. Inaktiveerimine

F. Partiide ühetaolisus

G. Püsivuskatsed

H. Geneetiliselt muundatud organisme käsitlev muu teave

2.3. OHUTUST KÄSITLEVAD DOKUMENDID

2.3.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Ohutuskatsed tehakse sihtliikidel.

Ohutuskatsetega määratletakse võimalikud ohud, mis tulenevad bioloogilise veterinaarravimi loomadel kasutamisest kavandatavates kasutustingimustes. Kõnealuste ohtude hindamisel peetakse silmas ravimi võimalikku kasulikkust. Asjakohaste uuringute tulemustele lisatakse heale laboritavale vastavuse tunnistused.

Ohutust käsitlevaid dokumente kasutatakse võimalike ohtude hindamiseks, mis tulenevad inimeste kokkupuutest asjaomase veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale.

Kui immunoloogiline veterinaarravim koosneb elusorganismidest, eriti sellistest, mis võivad vaksineeritud loomadelt edasi levida, hinnatakse ka võimalikku ohtu sama või mõne muu liigi vaksineerimata loomadele, kes võivad ravimiga kokku puutuda. Elusvaksiniinides kasutatavate tüvede puhul, mis võivad olla zoonootilised, hinnatakse nende ohtu inimestele.

Keskkonnaohu hindamisel hinnatakse ravimi kasutamisest keskkonnale tuleneda võivat kahjulikku mõju ning määratakse kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud asjaomaste ohtude vähendamiseks.

Hindamine toimub tavaliselt kahes etapis. Hindamise üksikasjad esitatakse kooskõlas kehtestatud suunistega. Hindamise esimene etapp viiakse alati läbi ja selle käigus tehakse kindlaks, kas ravimi kokkupuude keskkonnaga on võimalik, ning määratakse sellise kokkupuutega seotud ohu tase, võttes arvesse eelkõige järgmisi aspekte:

- sihtloomaliigid ja kavandatav kasutusviis;
- manustamisviis, eelkõige seoses ravimi vahetu keskkonda sattumise tõenäolise ulatusega;
- ravimi või selle toimeainete võimalik keskkonda eritumine ravitavate loomade kaudu ning nende püsivus eritistes;
- kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamine.

Kui esimeses etapis tehtud järeldustest ilmneb, et ravimi kokkupuude keskkonnaga on võimalik, viib taotleja läbi teise etapi ning hindab veterinaarravimist tulenevaid võimalikke

ohte keskkonnale. Vajaduse korral viiakse läbi täiendavad uuringud, et hinnata ravimi mõju pinnasele, veele, õhule, veeökosüsteemidele ja muudele kui sihtorganismidele.

2.3.2. OHUTUST KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Eelkliinilised uuringud

- A.1. Ohutus ühekordse annuse manustamisel
- A.2. Ohutus ühekordsel üleannustamisel
- A.3. Ohutus ühekordse annuse korduval manustamisel
- A.4. Paljunemisvõime hindamine
- A.5. Immunoloogiliste funktsioonide hindamine
- A.6. Erinõuded elusvaktsiinidele
 - A.6.1. Vaktsiinis kasutatava tüve levimine
 - A.6.2. Laialikandumine vaksineeritud loomas
 - A.6.3. Nõrgestatud elusvaktsiinide muutumine virulentseks
 - A.6.4. Vaktsiinis kasutatava tüve bioloogilised omadused
 - A.6.5. Tüvede vaheline rekombinatsioon või geneetilise materjali ümberjaotumine
- A.7. Kasutajate ohutus
- A.8. Ravimijääkide tuvastamise katsed
- A.9. Koostoimed teiste veterinaarravimitega

B. Kliinilised uuringud

C. Keskkonnaohu hindamine

D. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul nõutav hindamine

2.4. EFEKTIIVSUST KÄSITLEVAD DOKUMENDID

2.4.1. PÕHIPRINTSIIBID JA -NÕUDED

Kõik efektiivsuse uuringud tehakse põhjalikult läbi mõeldud üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne uuringu algust. Efektiivsuse uuringute korraldamine, läbiviimine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine toimub eelnevalt kehtestatud süstemaatilise kirjaliku korra kohaselt.

Kõiki efektiivsuse uuringuid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et võimaldada nende kordamist pädeva asutuse nõudel tehtavate võrdlusuuringutega.

Laboris tehtavad efektiivsuse uuringud on võrdlusuuringud, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei manustata ravimit, välja arvatud juhul, kui kontrollrühma kasutamine ei ole loomade heaolu arvestades põhjendatud ning efektiivsust on võimalik tõendada muul viisil. Üldjuhul toetavad kõnealuseid laboriuuringuid välitingimustes tehtavad uuringud, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei manustata ravimit.

2.4.2. EFEKTIIVSUST KÄSITLEVAD ANDMENÕUDED

A. Eelkliinilised uuringud

A.1. Kasutatud ravimipartiide kvaliteediandmed

A.2. Uuringu kirjeldus

B. Kliinilised uuringud

B.1. Kvalitatiivsed andmed kasutatud ravimipartiide kohta

B.2. Uuringu kirjeldus

C. Bibliograafiline teave

2.5. VAKTSIINIANTIGEENI PÕHITOIMIKUD

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik on vaktsiini müügiloa taotluse toimiku eraldi osa, mis sisaldab kõiki asjakohaseid kvaliteediandmeid iga veterinaarravimis sisalduva toimeaine kohta. See eraldi osa võib sama taotleja või müügiloa hoidja esitatavate ühte või mitut ühevalentset ja/või kombineeritud vaktsiini käsitlevate taotluste puhul olla ühine.

2.6. MITUT TÜVE HÕLMAVAD TOIMIKUD

Suu- ja sõrataudi, linnugripi ja lammaste katarraalse palaviku vaktsiinide puhul esitatakse mitut tüve hõlmav toimik.

Mitut tüve hõlmav toimik on toimik, mis sisaldab eri tüvede või tüvekombinatsioonide ainulaadsel põhjalikul teaduslikul hindamisel saadud asjakohaseid andmeid, mis võimaldavad anda varieeruvate antigeenidega viiruste vastu välja töötatud vaktsiinide müügiloa.

3. OSA. Tehnilised nõuded homöopaatiliste veterinaarravimite puhul

3.1. SISSEJUHATUS

Artiklis 88 osutatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatakse 1. osas kirjeldatud nõudeid, mida on muudetud järgmiselt.

3.2. KVALITEET

3.2.1. MÕISTED

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatilise lähteaine ladinakeelne nimetus vastab Euroopa farmakopöas esitatud ladinakeelsele nimetusele või selle puudumise korral liikmesriigi ametlikus farmakopöas esitatud ladinakeelsele nimetusele. Vajaduse korral esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

3.2.2. LÄHTEMATERJALIDE KONTROLL

Taotlusega koos esitatud andmetele ja dokumentidele lähtematerjalide kohta – s.t kõikide materjalide kohta, mida kasutatakse veterinaarravimi tootmise protsessis alates homöopaatilise lähteaine tootmise esimesest etapist kuni homöopaatilises valmisravimis kasutatava lõpplahjenduse saamiseni – lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise lähteaine kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõikide lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vaheetappide suhtes kuni homöopaatilises valmisravimis kasutatava lõpplahjenduse saamiseni. Kui kasutatakse toksilist komponenti, kontrollitakse võimaluse korral selle esinemist lõpplahjendusega ravimis. Kui see ei ole suure lahjendusastme tõttu võimalik, kontrollitakse toksilise komponendi esinemist tavaliselt mõnes varasemas etapis. Tootmisprotsessi iga etappi alates lähtematerjalide kasutuselevõtust kuni valmisravimis kasutatava lõpplahjenduse saamiseni kirjeldatakse ammendavalt.

Lahjenduste tegemise korral tehakse need etapiviisiliselt kooskõlas asjakohases Euroopa farmakopöa monograafias sätestatud meetoditega homöopaatiliste ravimite tootmiseks või nende puudumise korral liikmesriigi ametlikus farmakopöas sätestatud meetoditega.

3.2.3. VALMISRAVIMI KONTROLLIMISE KATSED

Taotleja esitab nõuetekohase põhjenduse kõikide üldistest kvaliteedinõuetest kõrvalekaldumise juhtude kohta.

Tuvastatakse kõik võimaliku toksilise mõjuga komponendid ja viiakse läbi nende analüüs. Kui esitatakse põhjendus selle kohta, et kõikide võimaliku toksilise mõjuga komponentide tuvastamine ja/või analüüsimine valmisravimis ei ole näiteks nende suure lahjendusastme tõttu võimalik, tõendatakse ravimi kvaliteeti tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

3.2.4. PÜSIVUSKATSED

Tõendatakse valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste lähteainete püsivust käsitlevad andmed kehtivad üldjuhul ka nende ainete lahjendamise või potentseerimise puhul. Kui toimeaine tuvastamine või analüüsimine ei ole suure lahjendusastme tõttu võimalik, võib arvesse võtta ravimivormi püsivust käsitlevaid andmeid.

3.3. OHUTUS

Artiklis 88 osutatud homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimisel kohaldatakse 1. osas sätestatud ohutusnõudeid, piiramata seejuures määruse (EÜ) nr 470/2009 sätete kohaldamist toiduloomadele manustamiseks ette nähtud homöopaatilistes lähteainetes sisalduvate ainete suhtes.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, näiteks selgitada, kuidas vastuvõetav ohutuse tase on mõne uuringu puudumisest hoolimata tõendatud.

III LISA

Müügiloa taotluse lühendatud ja lihtsustatud toimikutele esitatavad nõuded

1. Geneerilised veterinaarravimid

Geneerilisi veterinaarravimeid käsitlevad taotlused sisaldavad I lisas osutatud dokumente, samuti kvaliteediandmeid ja andmeid, millega tõendatakse, et ravimil on originaalravimiga võrreldes sama toimeaineid hõlmav kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja sama ravimivorm, ning andmeid, millega tõendatakse bioekvivalentsust originaalravimiga.

Kõiki suukaudseid ravimivorme, mille puhul toimeaine vabaneb viivitamata, käsitatakse sama ravimivormina.

Kõiki ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väiteid, mis ei põhine ravimi või seda hõlmava ravimirühma omadustel ega ole nendest tuletatavad, käsitletakse mittekliinilistes või kliinilistes kokkuvõtetes ja ülevaadetes ning nende tõenduseks osutatakse avaldatud kirjandusele ja/või esitatakse lisauuringute tulemused.

Taotluses esitatakse muu hulgas järgmine teave:

- väidetava olemusliku sarnasuse põhjendus;
 - ülevaade ravimis kasutatava(te) toimeaine(te) ja valmisravimi partiides esinevatest lisanditest ning vajaduse korral ravimi säilitamise ajal tekkivatest lagunemissaadustest, samuti kõnealuste lisandite hindamist käsitlev teave;
 - bioekvivalentsuse uuringuid käsitlev hinnang või põhjendus selle kohta, miks uuringuid ei ole tehtud;
 - vajaduse korral esitab taotleja täiendavad andmed, et tõendada lubatud toimeaine eri soolade, estrite või derivaatide samaväärsust seoses nende ohutust ja efektiivsust tagavate omadustega; need andmed sisaldavad tõendeid selle kohta, et ravitoimega keemilise rühma farmakokineetilised ja farmakodünaamilised omadused ja/või ravimi toksilisus ei ole muutunud selliselt, et see võiks mõjutada ravimi ohutust/efektiivsust.
- Geneeriliste veterinaarravimite puhul, mis on ette nähtud lihasesiseseks, nahaaluseks või nahakaudseks manustamiseks, esitatakse järgmised lisaandmed:
- andmed, millega tõendatakse jääkide samaväärset või erinevat kudedest kadumist ja millele võib lisada asjakohastest jääkide kadumise uuringutest saadud kinnitavad tulemused;
 - andmed, millega tõendatakse sihtloomadele manustatava ravimi talutavust manustamiskohas ja millele võib lisada sihtloomadel tehtud asjakohastest talutavuse uuringutest saadud kinnitavad tulemused.

2. Sarnased bioloogilised veterinaarravimid

Kui bioloogilise originaalveterinaarravimiga sarnane bioloogiline veterinaarravim ei vasta geneerilise ravimi määratluse kohastele tingimustele, ei piisa farmatseutiliste, keemiliste ja bioloogiliste andmete esitamisest koos bioekvivalentsuse ja biosaadavuse andmetega. Sellisel juhul esitatakse täiendavad andmed, eelkõige ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

3. Kirjanduse andmetel põhinevad taotlused

Veterinaarravimite puhul, mille toimeaine(d) on olnud artiklis 20 osutatud hästi tõestatud veterinaarkasutuses, mille efektiivsus on dokumenteeritud ja mille ohutuse tase on vastuvõetav, nõutakse järgmist teavet.

A. I lisas loetletud teave.

B. Kvaliteediandmed.

C. Üksikasjalikud teaduskirjanduse andmed ohutuse ja efektiivsuse kõikide aspektide kohta.

D. Müügiloa andmise järgselt saadud teave muude samu komponente sisaldavate ravimite kohta.

Lõike 1 kohaselt teaduskirjanduse andmetele osutamine ei ole lubatud, kui taotluses käsitletakse hästi tõestatud kasutuses oleva toimeaine kasutamist uue näidustuse puhul.

Lõikes 1 osutatud asjakohase teaduskirjandusena võib eelkõige toimeaine ohutuse tõendamiseks kasutada ameti avaldatud hindamisaruandeid, milles käsitletakse määruse (EÜ) nr 470/2009 kohaseid jääkide piirnormide kehtestamise taotlusi.

4. Kombineeritud veterinaarravimid

Kombineeritud veterinaarravimite puhul esitatakse II lisas kirjeldatud andmed. Ohutust ja efektiivsust käsitlevate uuringute tulemuste esitamine iga toimeaine kohta ei ole vajalik. Siiski on võimalik lisada teatud kindlat toimeainete kombinatsiooni käsitlevasse taotlusesse teave asjaomaste konkreetsete ainete kohta.

Loomade heaolu tagamiseks ja tarbetute loomkatsete tegemise vältimiseks võib iga üksiku toimeaine kohta andmete esitamist koos asjaomast kindlaksmääratud kombinatsiooniga ravimit käsitlevate nõutavate kasutajaohutuse katsete, jääkide kudedest kadumise uuringute ja kliiniliste uuringute tulemuste esitamisega käsitada piisava põhjendusena kombineeritud ravimi kohta andmete esitamata jätmiseks, välja arvatud juhul, kui kahtlustatakse koostoimest tulenevat suuremat toksilisust.

Vajaduse korral esitatakse teave tootmiskohtade kohta ja võõrpäritolu ainete ohutust käsitlev hinnang.

5. Teadval nõusolekul põhinevad taotlused

Artikli 19 kohased taotlused sisaldavad I lisas kirjeldatud andmeid, kui originaalveterinaarravimi müügiloa hoidja on andnud taotlejale nõusoleku kõnealuse ravimi ohutust ja efektiivsust käsitlevale andmetoimikule osutamiseks. Sellisel juhul ei ole vaja esitada üksikasjalikke hindavaid kokkuvõtteid kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta.

6. Erandlike asjaoludega seotud taotluste dokumendid

Müügiloa andmise võib siduda teatavate eritingimuste ja piirangutega, millega kohustatakse taotlejat kehtestama konkreetset eeskirjad, eelkõige seoses veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsusega, kui taotleja tõendab vastavalt artikli 22 sätetele, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes.

IV LISA
VASTAVUSTABEL

Direktiiv 2001/82/EÜ

Direktiiv 2001/82/EÜ	Käesolev määrus
Artikkel 1	Artikkel 4
Artikli 2 lõige 1	Artikli 2 lõige 1
Artikli 2 lõige 2	Artikkel 3
Artikli 2 lõige 3	Artikli 2 lõiked 2, 3 ja 4
Artikkel 3	Artikli 2 lõige 4
Artikli 4 lõige 2	Artikkel 120
Artikkel 5	Artikkel 5
Artikkel 6	Artikli 7 lõige 4
Artikkel 7	Artikkel 119
Artikkel 8	Artiklid 119 ja 121
Artikkel 9	Artikkel 8
Artikkel 10	Artikkel 115
Artikkel 11	Artiklid 116 ja 117
Artikkel 12	Artikkel 7
Artikli 13 lõige 1	Artikkel 16
Artikli 13 lõiked 2, 3 ja 4	Artikkel 18
Artikkel 13a	Artikkel 20
Artikkel 13b	Artikkel 17
Artikkel 13c	Artikkel 19
Artikkel 14	Artikkel 30
Artikkel 16	Artikkel 88
Artikkel 17	Artikkel 89
Artikkel 18	Artikkel 90

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

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

Artikkel 87	Artikli 79 lõige 2
Artikkel 88	Artikli 7 lõige 7
Artikkel 95	Artikli 8 lõige 2
Artikkel 95a	Artikkel 122