KOMISJONI DELEGEERITUD MÄÄRUS (EL) 2021/805,

8. märts 2021,

millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2019/6 II lisa

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. detsembri 2018. aasta määrust (EL) 2019/6, mis käsitleb veterinaarravimeid ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/82/EÜ, ([1]) eriti selle artikli 146 lõiget 2,

ning arvestades järgmist:

(1) Määruse (EL) 2019/6 (millega võeti üle Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ([2]) I lisas sätestatud toimikutele esitatavad nõuded) II lisas sätestatud nõudeid tuleb põhjalikult ajakohastada, sest määrusega ei ajakohastatud mainitud toimikutele esitatavaid nõudeid direktiivi kehtetuks tunnistamise ajal. Direktiivi 2001/82/EÜ I lisas sätestatud nõudeid toimikutele ajakohastati viimati 2009. aastal. Seega tuleks II lisa muuta, et võtta arvesse teaduse edusamme ja arengut alates 2009. aastast, sealhulgas veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH), Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) ning Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) rahvusvahelisi suuniseid ja standardeid.

(2) Samuti on asjakohane sätestada nõuded bioloogilistele veterinaarravimitele ja uudsetele veterinaarravimitele, mis on määrusega (EL) 2019/6 kehtestatud uute veterinaarravimikategooriatena. Nende toodete jaoks tuleks määrata kindlaks tehnilised erinõuded, mis tuleb esitada müügiloa taotlemisel.

(3) Tunnistades, et mikroobide resistentsus ravimite suhtes on liidus ja kogu maailmas suurenev terviseprobleem, kehtestati määrusega (EL) 2019/6 konkreetsed õigusnormid, mille eesmärk on piirata antimikroobikumiresistentsuse tekke riski. Seepärast on asjakohane kehtestada tehnilised erinõuded mikroobivastastele veterinaarravimitele.

(4) Vastavalt määruse (EL) 2019/6 artikli 153 lõikele 3 tuleks käesolevat määrust kohaldada alates 28. jaanuarist 2022.

(5) Määrust (EL) 2019/6 tuleks seetõttu vastavalt muuta,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Määruse (EL) 2019/6 II lisa asendatakse käesoleva määruse lisaga.

Artikkel 2

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 28. jaanuarist 2022.

([1]) ELT L 4, 7.1.2019, lk 43.

([2]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1).

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 8. märts 2021

Komisjoni nimel
president
Ursula VON DER LEYEN

LISA

„II LISA

ARTIKLI 8 LÕIKE 1 PUNKTIS B OSUTATUD NÕUDED

Sisukord

I JAGU ÜLDPÕHIMÕTTED JA -NÕUDED 11

I.1. **Üldpõhimõtted** 11

I.2. **Toimiku ülesehituse nõuded** 11

I.2.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte** 11

I.2.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)** 12

I.2.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)** 13

I.2.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)** 13

I.2.5. **Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või müügiloa toimikutele** 14

II JAGU NÕUDED SEOSES MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE 14

II.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte** 14

II.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)** 14

II.2A. **Toote kirjeldus** 14

II.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis** 14

II.2A2. **Tootearendus** 16

II.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus** 16

II.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine** 16

II.2C1. **Toimeaine(d)** 17

II.2C1.1. **Farmakopöades loetletud toimeained** 18

II.2C1.2. **Farmakopöas loetlemata toimeained** 18

II. 2C1.3. **Füüsikalis-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust** 18

II.2C2. **Abiained** 19

II.2C3. **Pakend (pakendid ja sulgemissüsteemid)** 19

II. 2C3.1. **Toimeaine** 19

II. 2C3.2. **Valmistoode** 19

II.2C4. **Bioloogilise päritoluga ained** 20

II.2D. **Valmistamisprotsessi isoleeritud vahesaadustega tehtavad kontrolltestid** 20

II.2E. **Valmistoote kontrolltestid** 20

II.2E1. **Valmistoote üldised omadused** 21

II. 2E2. **Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs** 21

II. 2E3. **Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs** 21

II. 2E4. **Mikrobioloogiline kontroll** 21

II. 2E5. **Partiide ühetaolisus** 21

II. 2E6. **Muu kontroll** 22

II.2F. **Stabiilsustest** 22
II.2F1. **Toimeaine(d)** 22
II.2F2. **Valmistoode** 22
II.2G. **Muu teave** 23
II.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)** 23
II.3A. **Ohutustestid** 23
II.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine** 24
II.3A2. **Farmakoloogia** 24
II.3A2.1. **Farmakodünaamika** 24
II.3A2.2. **Farmakokineetika** 25
II.3A3. **Toksikoloogia** 25
II.3A4. **Muud nõuded** 26
II.3A.4.1. **Eriuuringud** 26
II.3A.4.2. **Mõju inimestele** 26
II.3A.4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele** 27
II.3A5. **Kasutajate ohutus** 27
II.3A6. **Keskkonnariski hindamine** 27
II.3B. **Jääkide tuvastamise testid** 28
II.3B1. **Toote identifitseerimine** 28
II.3B2. **Jääkide kadumine (ainevahetus ja jääkide kineetika)** 28
II.3B3. **Jääkide tuvastamise analüüsimeetod** 29
II.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)** 29
II.4A. **Prekliinilised uuringud** 29
II.4A1. **Farmakoloogia** 29
II.4A.1.1. **Farmakodünaamika** 29
II.4A.1.2. **Farmakokineetika** 29
II.4A2. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele** 30
II.4A3. **Doosi määramine ja kinnitamine** 30
II.4A4. **Sihtloomaliigi ravimitaluvus** 30
II.4B. **Kliinilised uuringud** 31
II.4B1. **Üldpõhimõtted** 31
II.4B2. **Dokumendid** 31
II.4AB2.1. **Prekliiniliste uuringute tulemused** 31
II.4AB2.2. **Kliiniliste uuringute tulemused** 32

III JAGU NÕUDED BIOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE 32

IIIa JAGU NÕUDED SEOSES MUUDE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE 33

IIIa.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte** 33

IIIa.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)** 33

IIIa.2A. **Toote kirjeldus** 33

IIIa.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis** 33

IIIa.2A2. **Tootearendus** 34

IIIa.2A3. **Iseloomustus** 34

IIIa.2A3.1. **Struktuuri ja muude omaduste määramine** 34

IIIa.2A3.2. **Lisandid** 35

IIIa.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus** 35

IIIa.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine** 35

IIIa.2C1. **Farmakopöas loetletud lähteained** 36

IIIa.2C2. **Farmakopöas loetlemata lähteained** 36

IIIa.2C2.1. **Bioloogilise päritoluga lähteained** 36

IIIa.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained** 37

IIIa.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal** 37

IIIa.2E. **Valmistoote kontrolltestid** 38

IIIa.2E1 **Valmistoote spetsifikatsioon** 38

IIIa.2E2. **Meetodite kirjeldused ja turulelaskmise testide valideerimine** 38

IIIa.2E3. **Etalonid või etalonained** 39

IIIa.2F. **Partiide ühetaolisus** 39

IIIa.2F1. **Toimeaine** 39

IIIa.2F2. **Valmistoode** 39

IIIa.2G. **Stabiilsustestid** 39

IIIa.2H. **Muu teave** 40

IIIa.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)** 40

IIIa.3A. **Ohutustestid** 41

IIIa.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine:** 41

IIIa.3A2. **Farmakoloogia** 41

IIIa.3A2.1. **Farmakodünaamika** 42

IIIa.3A2.2. **Farmakokineetika** 42

IIIa.3A3. **Toksikoloogia** 42

IIIa.3A3.1. **Ühekordse doosi mürgisus** 42

IIIa.3A3.2. **Kordusdoosi mürgisus** 42

IIIa.3A3.3. **Taluvus sihtloomaliigi puhul** 43

IIIa.3A3.4. **Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoksilisus** 43

IIIa.3A3.6. **Kantserogeensus** 43

IIIa.3A3.7. **Erandid** 43

IIIa.3A4. **Muud nõuded** 44

IIIa.3A4.1. **Eriuuringud** 44

IIIa.3A4.2. **Mõju inimestele** 44

IIIa.3A4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele** 44

IIIa.3A5. **Kasutajate ohutus** 45

IIIa.3A6. **Keskkonnariski hindamine** 45

IIIa.3A6.1. **Selliste veterinaarravimite keskkonnariski hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest** 45

IIIa.3A6.2. **Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnariski hindamine** 45

IIIa.3B. **Jääkide tuvastamise testid** 46

IIIa.3B1. **Toote identifitseerimine** 46

IIIa.3B2. **Jääkide kadumine** 46

IIIa.3B3. **Jääkide tuvastamise analüüsimeetod** 46

IIIa.4. **4. osa: Efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)** 47

IIIa.4A. **Prekliinilised uuringud** 47

IIIa.4A1. **Farmakoloogia** 47

IIIa.4A1.1. **Farmakodünaamika** 47

IIIa.4A1.2. **Farmakokineetika** 47

IIIa.4A2. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele** 48

IIIa.4A3. **Doosi määramine ja kinnitamine** 48

IIIa.4A4. **Sihtloomaliigi ravimitaluvus** 48

IIIa.4B. **Kliinilised uuringud** 48

IIIa.4B1. **Üldpõhimõtted** 48

IIIa.4B2. **Dokumendid** 49

IIIa.4B2.1. **Prekliiniliste uuringute tulemused** 49

IIIa.4B2.2. **Kliiniliste uuringute tulemused** 49

IIIb JAGU NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE 50
IIIb.1. **1. osa: toimiku kokkuvõte** 50
IIIb.2. **2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline ja mikrobioloogiline teave)** 50
IIIb.2.A. **Toote kirjeldus** 50
IIIb.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis** 50
IIIb.2A2. **Tootearendus** 51
IIIb.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus** 52
IIIb.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine** 52
IIIb.2C1. **Farmakopöades loetletud lähteained** 53
IIIb.2C2. **Farmakopöas loetlemata lähteained** 53
IIIb.2C2.1. **Bioloogilise päritoluga lähteained** 53
IIIb.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained** 54
IIIb.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal** 54
IIIb.2E. **Valmistoote kontrolltestid** 55
IIIb.2F. **Partiide ühetaolisus** 56
IIIb.2G. **Stabiilsustestid** 56
IIIb.2H. **Muu teave** 57
IIIb.3. **3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)** 57
IIIb.3A. **Üldnõuded** 57
IIIb.3B. **Prekliinilised uuringud** 58
IIIb.3C. **Kliinilised uuringud** 60
IIIb.3D. **Keskkonnariski hindamine** 60
IIIb.3E. **Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul nõutav hindamine** 61
IIIb.3F. **Prekliinilistesse uuringutesse lisatavad jääkide tuvastamise testid** 61
IIIb.4. **4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)** 61
IIIb.4A. **Üldnõuded** 61
IIIb.4B. **Prekliinilised uuringud** 62
IIIb.4C. **Kliinilised uuringud** 63
IV JAGU NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE 64
IV.1. **Geneeriliste veterinaarravimite taotlused** 64
IV.2. **Hübriidsete veterinaarravimite taotlused** 65
IV.3. **Kombineeritud veterinaarravimite taotlused** 66
IV.4. **Teadval nõusolekul põhinevad taotlused** 66
IV.5. **Kirjanduse andmetel põhinevad taotlused** 66
IV.6. **Taotlused piiratud turgude jaoks** 68
IV.7. **Erandlikel asjaoludel esitatud taotlused** 68

V JAGU TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED 68
V.1. **Uudsed veterinaarravimid** 68
V.1.1 **Üldnõuded** 68
V.1.2. **Kvaliteedinõuded** 69
V.1.3. **Ohutusnõuded** 70
V.1.4. **Efektiivsusnõuded** 70
V.1.5. **Konkreetsed andmenõuded teatavat liiki uudsetele ravimitele** 70
V.1.5.1. **Põhimõtted** 70
V.1.5.2. **Geeniteraapia veterinaarravimid** 70
V.1.5.3. **Regeneratiivse meditsiini, koetehnoloogia ja rakuteraapia veterinaarravimid** 71
V.1.5.4. **Spetsiaalselt fagoteraapias kasutamiseks välja töötatud veterinaarravim** 72
V.1.5.5. **Nanotehnoloogial põhinev veterinaarravim** 72
V.1.5.6. **RNA-antisensravis ja RNA-interferentsravis kasutatavad ravimid** 73
V.2. **Vaktsiiniantigeeni põhitoimik** 74
V.3. **Mitmetüveliste viiruste toimik** 75
V.4. **Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia** 75
V.5. **Müügiloa saanud homöopaatilised veterinaarravimid** 76

I JAGU

ÜLDPÕHIMÕTTED JA -NÕUDED

I.1. Üldpõhimõtted

I.1.1. Artiklite 8 ja 18–25 kohasele müügiloa taotlusele lisatud dokumentatsioon esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning selles võetakse arvesse komisjoni avaldatud suunisdokumente ja ameti avaldatud elektroonilise vormi nõudeid.

I.1.2. Müügiloa taotluse toimikut koostades juhinduvad taotlejad ka kõige ajakohasematest veterinaarravimite alastest teadmistest ning ameti avaldatud veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest.

I.1.3. Veterinaarravimite asjakohaste toimikute puhul tuleb kohaldada Euroopa farmakopöa kõiki asjakohaseid monograafiaid, sealhulgas üldmonograafiaid ja üldpeatükke.

I.1.4. Toimeaine(te) ja valmistoote valmistamisprotsess peab vastama heale tootmistavale.

I.1.5. Taotlusele lisatakse kogu asjaomase veterinaarravimi hindamisega seotud asjakohane teave, olenemata sellest, kas see on ravimile soodus või ebasoodus. Eelkõige esitatakse kõik asjakohased andmed veterinaarravimi mittetäielike või katkestatud uuringute või testide kohta.

I.1.6. Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid ning ravimijääkide uuringud ja prekliinilised uuringud tehakse vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivide 2004/10/EÜ ([1]) ja 2004/9/EÜ ([2]) head laboritava käsitlevatele sätetele.

I.1.7. Kõik loomkatsed tehakse direktiivis 2010/63/EL sätestatud põhimõtteid arvesse võttes, olenemata katsete tegemise kohast.

I.1.8. Toimikus esitatakse eraldi dokumendina keskkonnariski hinnang seoses direktiivi 2001/18/EÜ artikli 2 tähenduses geneetiliselt muundatud organisme (GMOsid) sisaldavate või neist koosnevate veterinaarravimite turule laskmisega. See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse komisjoni avaldatud suuniseid.

I.1.9. Taotleja kinnitab müügiloa taotluse toimiku 1. osas, et tehniliste dokumentide kaitse ei kehti veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta esitatud andmetele, sealhulgas avalikult kättesaadavatele andmetele.

I.2. Toimiku ülesehituse nõuded

Veterinaarravimi müügiloa taotluse toimikus peavad olema alljärgnevad osad.

I.2.1. ***1. osa: toimiku kokkuvõte***

1. osa sisaldab I lisas kirjeldatud haldusteavet järgmiselt:

a) 1A osa: punktid 1–4 ja 6.1–6.4;

b) 1B osa: punkt 5;

c) 1C osa: punkt 6.5.

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. veebruari 2004. aasta direktiiv 2004/10/EÜ, mis käsitleb keemiliste ainetega 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 11. veebruari 2004. aasta direktiiv 2004/9/EÜ heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta (ELT L 50, 20.2.2004, lk 28).

Seoses artikli 35 lõike 1 punktiga l ja 1B osa punktiga 5.1 peab taotlus, milles tehakse ettepanek liigitada veterinaarravim „veterinaarretseptita väljastatavaks ravimiks“, hõlmama ravimi omaduste kriitilist ülevaadet, et põhjendada sellise liigituse sobivust, võttes arvesse siht- ja muude loomade ohutust, rahvatervist ja keskkonnaohutust, nagu on kirjeldatud artikli 34 lõike 3 punktides a–g esitatud kriteeriumides.

Iga kriitilise eksperdiaruande koostamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal. Selles esitatakse hinnang erinevatele testidele ja uuringutele, mis moodustavad müügiloa taotluse toimiku, ning käsitletakse kõiki aspekte, mis on olulised veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamisel. Selles näidatakse esitatud testide ja uuringute üksikasjalikud tulemused ning täpsed bibliograafilised viited. Samuti esitatakse viidatud bibliograafiliste viidete koopiad.

Kriitilise eksperdiaruande autor allkirjastab selle ja märgib sellele kuupäeva ning aruandele lisatakse teave autori hariduse, väljaõppe ja erialase töökogemuse kohta. Tehakse teatavaks autori ja taotleja kutsealane seotus.

Kriitilised eksperdiaruanded ja lisad sisaldavad täpseid ja selgeid ristviiteid tehnilistes dokumentides sisalduvale teabele.

Kui 2. osa esitatakse ühise tehnilise dokumendi (*Common Technical Document* – CTD) vormis, kasutatakse kvaliteeti käsitleva kriitilise eksperdiaruande esitamiseks kvaliteeti käsitlevat üldkokkuvõtet (*quality overall summary* – QOS).

Kriitiline eksperdiaruanne sisaldab 3. ja 4. osa puhul ka tabelina esitatud kokkuvõtet kõigist esitatud tehnilistest dokumentidest ja asjakohastest andmetest.

I.2.2. ***2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)***

1) Farmatseutilised (füüsikalis-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) kvaliteediandmed peavad toimeaine(te) ja valmis veterinaarravimite osas sisaldama teavet järgmiste punktide kohta: valmistamisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli menetlused ja nõuded, püsivus ja ka koostise kirjeldus ning veterinaarravimi arendustöö ja esitus.

2) Kohaldada tuleb Euroopa farmakopöa kõiki monograafiaid, sealhulgas erimonograafiaid, üldmonograafiaid ja üldpeatükke. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tuleb immunoloogiliste veterinaarravimite puhul kohaldada Euroopa farmakopöa kõiki monograafiaid, sealhulgas erimonograafiaid, üldmonograafiaid ja üldpeatükke. Kui monograafiat ei ole Euroopa farmakopöas esitatud, võib kohaldada liikmesriigi farmakopöa monograafiat. Kui ainet ei ole kirjeldatud ei Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine, kui selle sobivus on tõendatud; sel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse tõlge. Esitatakse andmed, et tõendada monograafia sobivust aine kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks.

3) Kui kasutatakse muid kui farmakopöas nimetatud teste, tuleb selliste testide kasutamist põhjendada, esitades tõendid, et farmakopöa kohaselt testituna vastavad materjalid farmakopöa asjakohases monograafias ettenähtud kvaliteedinõuetele.

4) Kõikides analüüsi ja kvaliteedikontrolli katsemenetlustes võetakse arvesse kehtestatud suuniseid ja nõudeid. Esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kõiki katsemenetlus(t)e üksikasju kirjeldatakse piisavalt täpselt, et neid oleks võimalik pädeva asutuse nõudmise korral kontrolltestides korrata ja et pädev asutus saaks neid nõuetekohaselt hinnata. Kõiki kasutatavaid seadmeid ja vahendeid kirjeldatakse piisavalt ja asjakohasel juhul lisatakse diagramm. Laboris kasutatavate reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral valmistamisviis. Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas esitatud katsemenetluste puhul võib kirjelduse asendada üksikasjaliku viitega asjaomasele farmakopöale.

5) Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

6) Toimeaine ja/või valmistoote farmatseutilist (füüsikalis-keemilist, bioloogilist või mikrobioloogilist) kvaliteeti käsitlevad andmed võib toimikusse lisada ühise tehnilise dokumendi vormis.

7) Bioloogiliste veterinaarravimite, sealhulgas immunoloogiliste ravimite puhul lisatakse toimikusse teave valmistoote preparaadi valmistamiseks vajalike lahustite kohta. Bioloogilist veterinaarravimit käsitletakse ühe tootena, isegi kui erinevate manustamisteede või -viiside tarbeks on valmistoote erinevate preparaatide valmistamiseks vaja rohkem kui üht lahustit. Bioloogiliste veterinaarravimitega kaasa pandavad lahustid võib pakendada koos toimeainepudelitega või eraldi.

8) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

I.2.3. ***3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)***

1) Ohutusuuringute toimik sisaldab järgmist:

a) käesoleva osa kohaselt tehtud testide kokkuvõttev aruanne koos üksikasjalike viidetega avaldatud kirjandusele, sealhulgas kõigi saadud tulemuste objektiivne arutelu. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ja põhjendatakse nende tegematajätmist, samuti märgitakse tehtud alternatiivuuringud ja põhjendatakse nende tegemist;

b) prekliiniliste uuringute puhul vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta koos aruteluga panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendusega uuringu heale laboritavale mittevastavuse staatuse kohta.

2) Toimik sisaldab järgmist:

a) toimikus esitatud kõikide uuringute ja testide sisujuht;

b) põhjendus mis tahes liiki uuringu ja testi tegematajätmise kohta;

c) selgitus alternatiivse uuringu või testi tegemise kohta;

d) arutelu panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring või test võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendus heale laboritavale mittevastavuse staatuse kohta.

I.2.4. ***4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)***

1) Ravimi efektiivsuse toimik sisaldab kõiki prekliinilisi ja kliinilisi dokumente, mis on veterinaarravimi jaoks nii soodsad kui ka ebasoodsad, et võimaldada anda objektiivne üldhinnang toote kasu ja riski vahelisele tasakaalule.

2) Efektiivsusuuringute toimik sisaldab järgmist:

a) käesoleva osa kohaselt tehtud testide kokkuvõttev aruanne koos üksikasjalike viidetega avaldatud kirjandusele, sealhulgas kõigi saadud tulemuste objektiivne arutelu. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ja põhjendatakse nende tegematajätmist, samuti märgitakse tehtud alternatiivuuringud ja põhjendatakse nende tegemist;

b) prekliiniliste uuringute puhul vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta koos aruteluga panuse kohta, mida heale laboritavale mittevastav uuring võib anda üldisesse riskihindamisse, ning põhjendusega uuringu heale laboritavale mittevastavuse staatuse kohta.

3) Toimik sisaldab järgmist:

a) toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;

b) põhjendus mis tahes liiki uuringu tegematajätmise kohta;

c) selgitus alternatiivse uuringu tegemise kohta.

4) Käesolevas osas kirjeldatud uuringute eesmärk on tõendada veterinaarravimi efektiivsust. Kõiki taotleja väiteid seoses ravimi omaduste, toimete ja kasutamisega peab saama täielikult kinnitada müügiloa taotluses sisalduvate konkreetsete uuringute abil.

5) Kõik efektiivsuse uuringud tehakse põhjalikult läbiarutatud üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne uuringu algust. Kõigi uuringuplaanide väljatöötamisel ning kogu uuringu ajal võetakse täiel määral arvesse katseloomade heaolu, mille eest hoolitseb veterinaarjärelevalve.

6) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud (väliuuringud) hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt.

7) Enne iga väliuuringu algust tuleb uuringus kasutatavate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku teavitatakse kirjalikult uuringus osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud.

I.2.5. ***Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või müügiloa toimikutele***

1) Üksikasjalikud nõuded eri liiki veterinaarravimitele või konkreetset liiki müügiloa toimikutele on esitatud käesoleva lisa järgmistes jagudes:

a) II jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid muude veterinaarravimite taotlustele peale bioloogiliste veterinaarravimite;

b) III jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid bioloogiliste veterinaarravimite taotlustele:

i) IIIa jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid muude bioloogiliste veterinaarravimite taotlustele peale immunoloogiliste veterinaarravimite;

ii) IIIb jaos kirjeldatakse standarditud nõudeid immunoloogiliste veterinaarravimite taotlustele;

c) IV jaos kirjeldatakse konkreetset liiki müügiloa toimikutele esitatavaid nõudeid;

d) V jaos kirjeldatakse nõudeid eriliiki veterinaarravimite toimikutele.

II JAGU

NÕUDED SEOSES MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

Muudele veterinaarravimitele peale bioloogiliste veterinaarravimite kohaldatakse järgmisi üksikasjalikke nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

II.1. ***1. osa: toimiku kokkuvõte***

Vt I jagu.

II.2. ***2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)***

II.2A. **Toote kirjeldus**

II.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

1) Ravimi kõigi komponentide kvalitatiivse koostise all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab järgmist:

a) toimeaine(d);

b) abiained, abiainete komponendid, olenemata liigist või kasutatavast kogusest, sealhulgas värvained, konservandid, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid;

c) suu kaudu või muul viisil loomadele manustamiseks mõeldud muud veterinaarravimi kattekomponendid, näiteks kapslid, želatiinikapslid, intraruminaalsed vahendid;

d) kõik asjakohased andmed esmapakendi ja, kui see on asjakohane, siis ka välispakendi kohta ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse veterinaarravimiga kaasa.

2) Ilma et see piiraks artikli 8 muude sätete kohaldamist, hõlmab veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“ järgmist:

a) Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul kõnealuse monograafia põhinimetus koos viitega asjaomasele farmakopöale;

b) muude ainete puhul Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus;

c) rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta komponente kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;

d) värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivile 2009/35/EÜ.

3) Veterinaarravimite kõigi toime- ja abiainete kvantitatiivse koostise esitamiseks on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja kindlaks määrata iga toime- ja abiaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosi-, massi- või ruumalaühiku kohta.

4) Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa keemiliselt määratleda. Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav, kasutades vajaduse korral Euroopa farmakopöa ühikuid.

5) Kvantitatiivsele koostisele lisatakse järgmised andmed:

a) ühekordse doosi preparaatide puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tootepakendis, võttes arvesse toote kasutatavat mahtu vajaduse korral pärast selle lähteoleku taastamist;

b) tilkadena manustatavate veterinaarravimite puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tilgas või preparaadi 1 milliliitrile või 1 grammile vastavas tilkade arvus;

c) mõõdetud koguses manustatavate ravimvormide puhul: iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud mõõdetud koguse kohta.

6) Ühendite või derivaatidena esinevaid toimeaineid kirjeldatakse kvantitatiivselt nende üldmassi abil või molekuli aktiivse osa või aktiivsete osade massi abil, kui see on vajalik või asjakohane.

7) Veterinaarravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liidus müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, väljendatakse süstemaatiliselt toimeaine kvantitatiivseid andmeid molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud veterinaarravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

II.2A2. **Tootearendus**

1) Esitatakse selgitus koostise, komponentide, pakendi, abiainete eeldatava toime kohta valmistootes ja valmistoote tootmismeetodi kohta, sealhulgas põhjendus meetodi valiku kohta ja üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta. Selgitusele lisatakse farmaatsiaalast arendustööd käsitlevad teaduslikud andmed. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega. Mikrobioloogilisi omadusi (mikrobioloogiline puhtus ja mikroobivastane toime) ja kasutamisjuhendeid peetakse veterinaarravimi kavatsetava kasutuse puhul sobivaks müügiloa taotluse toimikus esitatud kujul.

2) Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega.

3) Kavandatavad pakendi suurused peavad olema põhjendatud, vastates kavandatavale manustamisteele, annustamisele ja sihtliikidele, eelkõige mikroobivastaste (toime)ainete puhul.

4) Kui valmistootega on kaasas doseerimisvahend, tuleb esitada teave annus(t)e täpsuse kohta.

5) Kui valmistootega soovitatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.

6) Söödale lisamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul esitatakse järgmine teave: lisamismäär, lisamisjuhised, homogeensus söödas ja vastavus/sobiv sööt.

II.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus**

1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

2) Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

a) kavandatava(te) müügipartii(de) tegelik valmistamise reglement koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega. Esitatakse teave kõigi ainete kohta, mis võivad tootmise käigus kaduda; esitatakse ravimisse liias lisatud koostisainete kogused;

b) jutustavas laadis kirjeldus valmistamise eri etappide kohta koos teabega protsessi töötingimuste kohta ja protsessi vooskeemiga;

c) pideva valmistamise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta. Esitatakse teave partii määratlemise kohta (näiteks võib partiid esitada vahemikena, lähtudes ajaperioodist või tootekogusest);

d) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetapis neid tehakse, ja heakskiitmiskriteeriumid;

e) eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks ja vajaduse korral tootmismahus partiide valmistamisprotsessi valideerimise skeem;

f) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

II.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

1) Käesolevas punktis tähendab „lähteaine“ toimeaineid, abiaineid ja pakendeid (esmapakend koos selle sulgemissüsteemiga ning vajaduse korral välispakend ja veterinaarravimiga kaasnevad doseerimisvahendid).

2) Toimikusse lisatakse teave kõikide lähteainepartiide kvaliteedikontrolliks tehtavate testide kohta ning nende spetsifikatsioonid.

3) Lähteainetega tehtavad regulaarsed testid peavad vastama toimikus esitatule.

4) Kui Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare – EDQM) on väljastanud lähteaine, toimeaine või abiaine kohta sobivussertifikaadi, tähendab kõnealune sertifikaat viidet Euroopa farmakopöa asjakohasele monograafiale.

5) Kui viidatakse sobivussertifikaadile, kinnitab tootja taotlejale kirjalikult, et valmistamisprotsessi ei ole muudetud pärast EDQM-ilt sobivussertifikaadi saamist. Kui sertifikaadi väli „teabekasutusnõusolek“ on täidetud ja allkirjastatud, loetakse see nõue täidetuks, ilma et oleks vaja täiendavat kinnitust.

6) Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.

II.2C1. **Toimeaine(d)**

1) Nõutavad andmed esitatakse ühel kolmest punktides 2–4 kirjeldatud viisist.

2) Esitatakse järgmised andmed:

a) toimeaine nimetus ja struktuur ning füüsikalis-keemiliste ja muude asjakohaste omaduste loetelu, eelkõige toimeaine ohutust ja efektiivsust mõjutada võivad füüsikalis-keemilised omadused. Asjakohasel juhul sisaldavad molekulaarstruktuuri tõendid aminohapete järjestuse skeemi ja suhtelist molekulmassi;

b) teave valmistamisprotsessi kohta sisaldab toimeaine valmistamisprotsessi kirjeldust, mis annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine valmistamisega. Loetletakse kõik toimeaine(te) valmistamiseks vajalikud materjalid, näidates, millises valmistamisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavatsetava kasutuse jaoks asjakohastele standarditele;

c) teave kvaliteedikontrolli kohta sisaldab kõikides kriitilistes järkudes tehtud teste (sealhulgas heakskiitmiskriteeriume), teavet kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning vajaduse korral protsessi valideerimise ja/või hindamise uuringuid. Kui see on asjakohane, esitatakse ka toimeainete suhtes kohaldatavate analüüsimeetodite valideerimisandmed;

d) teabes lisandite kohta näidatakse eeldatavad lisandid koos täheldatud lisandite määrade ja laadiga. Samuti esitatakse vajaduse korral teave kõnealuste lisandite ohutuse kohta.

3) Toimeaine peatoimik

Mittebioloogilise toimeaine korral võib taotleja ette näha, et toimeaine tootja esitab toimeaine kohta punktis 2 viidatud teabe vahetult pädevatele asutustele toimeaine peatoimiku kujul. Sel juhul esitab toimeaine tootja taotlejale kõik andmed (taotleja osa toimeaine peatoimikus), mida taotleja võib vajada veterinaarravimi eest vastutuse võtmisel. Toimeaine tootja poolt taotlejale esitatud andmete koopia lisatakse ravimi toimikusse. Toimeaine tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et ta tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata.

4) Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaat

Esitatakse sobivussertifikaat ja kõik lisaandmed, mis on asjakohased sobivussertifikaadiga hõlmamata ravimvormi puhul.

II.2C1.1. **Farmakopöades loetletud toimeained**

1) Toimeaineid, mis vastavad Euroopa farmakopöa nõuetele või Euroopa farmakopöa monograafia puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, peetakse piisavalt vastavaks artiklile 8. Sel juhul asendatakse analüüsimeetodite ja -menetluste kirjeldus igas asjaomases lõigus täpse viitega kõnealusele farmakopöale.

2) Juhul kui Euroopa farmakopöa või liikmesriigi riikliku farmakopöa monograafias sisalduv spetsifikatsioon ei ole piisav aine kvaliteedi tagamiseks, võivad pädevad asutused nõuda taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone, sealhulgas konkreetsete lisandite heakskiitmiskriteeriume koos valideeritud katsemenetlustega.

3) Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa hoidja esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed väidetava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

II.2C1.2. **Farmakopöas loetlemata toimeained**

1) Farmakopöas loetlemata toimeaineid kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

a) komponendi nimetus vastavalt alajao II.2A1 punkti 2 nõuetele, millele lisatakse kõik kaubanduslikud või teaduslikud nimetused;

b) aine määratlus, samasuguses vormis nagu Euroopa farmakopöas, millele lisatakse kõik selgitavad tõendid, eelkõige need, mis käsitlevad molekulaarstruktuuri. Ainult valmistamisviisi kaudu kirjeldatavate ainete kirjeldus peab olema piisavalt üksikasjalik, et see iseloomustaks nii koostiselt kui ka toime poolest püsivat ainet;

c) identifitseerimisviise võib kirjeldada aine tootmisel kasutatud täielike meetodite vormis ning regulaarsete testide vormis;

d) puhtustestide kirjeldamisel võetakse arvesse iga üksikut eeldatavat lisandit, eelkõige võimaliku kahjuliku toimega lisandeid ning vajaduse korral selliseid lisandeid, mis võivad taotluses viidatud ainete kombinatsioonide puhul kahjustada ravimi stabiilsust või analüüsitulemusi;

e) kirjeldatakse teste ja heakskiitmiskriteeriume valmistoote selliste parameetrite kontrollimiseks nagu steriilsus ning vajaduse korral valideeritakse meetodid;

f) taimsete või loomsete kompleksainetega seoses tehakse vahet juhtudel, mil sagedasti esineva farmakoloogilise toime tõttu on vaja aine põhikomponente keemiliselt, füüsikaliselt või bioloogiliselt kontrollida, ning juhtudel, mil ained sisaldavad üht või mitut samalaadse toimega põhiainete rühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimeetodit.

2) Kõnealuste andmetega tõendatakse, et kavandatud katsemenetlused on piisavad, et kontrollida määratletud lähteainest pärit toimeaine kvaliteeti.

II.2C1.3. **Füüsikalis-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust**

Toimeainete üldise kirjelduse ühe osana esitatakse järgmised toimeainete andmed, kui nendest sõltub veterinaarravimi biosaadavus:

a) kristallilisus ja lahustuvus;

b) osakeste suurus;

c) hüdrateerimisaste;

d) õli/vee jaotustegur;

e) pK/pH väärtused.

Punkte a–c ei kohaldata ainete suhtes, mida kasutatakse ainult lahuses.

II.2C2. **Abiained**

1) Abiaineid, mis vastavad Euroopa farmakopöa nõuetele või Euroopa farmakopöa monograafia puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, peetakse piisavalt vastavaks artiklile 8. Sel juhul asendatakse analüüsimeetodite ja -menetluste kirjeldus igas asjaomases lõigus täpse viitega kõnealusele farmakopöale. Vajaduse korral täiendatakse monograafia nõudeid testidega, mille eesmärk on kontrollida selliseid näitajaid nagu osakeste suurus, steriilsus ja/või solvendijäägid.

2) Farmakopöa monograafia puudumise korral tuleb esitada soovitus spetsifikatsiooni kohta ning seda põhjendada. Järgida tuleb alajao II.2C1.2 lõike 1 punktides a–e sätestatud nõudeid toimeainete spetsifikatsioonidele. Esitatakse kavandatud meetodid ja asjaomased valideerimisandmed.

3) Esitatakse deklaratsioon, mis kinnitab, et veterinaarravimitesse lisatavad värvained vastavad Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2009/35/EÜ ([3]) nõuetele, välja arvatud juhul, kui müügiloa taotluses käsitletakse teatavaid paikseks kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimeid, näiteks ravimit sisaldavaid kaelarihmu või kõrvamärke.

4) Tuleb esitada deklaratsioon, mis kinnitab, et kasutatud värvained vastavad komisjoni määruses (EL) nr 231/2012 ([4]) sätestatud puhtuse kriteeriumidele.

5) Uute abiainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos kliinilisi ja mitte-kliinilisi ohutusalaseid andmeid toetavate ristviidetega. Värvainete puhul loetakse piisavaks punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

II.2C3. **Pakend (pakendid ja sulgemissüsteemid)**

II.2C3.1. **Toimeaine**

1) Esitatakse teave toimeaine pakendi ja selle sulgemissüsteemi kohta, sealhulgas iga esmapakendi materjali nimetus ja nende spetsifikatsioonid. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks toimeaine füüsikalise olekuga (vedel, tahke).

2) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine sobivussertifikaat, milles täpsustatakse pakend ja selle sulgemissüsteem, võib kõnealuse lähteaine toimeaine pakendit ja selle sulgemissüsteemi käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega kehtivale sobivussertifikaadile.

3) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine peatoimik, milles täpsustatakse pakend ja selle sulgemissüsteem, võib kõnealuse lähteaine toimeaine pakendit ja selle sulgemissüsteemi käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega toimeaine peatoimikule.

II.2C3.2. **Valmistoode**

1) Esitatakse teave valmistoote pakendi ja selle sulgemissüsteemi ning mis tahes vahendi kohta, sealhulgas iga esmapakendi materjali nimetus ja nende spetsifikatsioonid. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks veterinaarravimi manustamistee ja ravimvormi füüsikalise olekuga (vedel, tahke).

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

([4]) Komisjoni 9. märtsi 2012. aasta määrus (EL) nr 231/2012, millega kehtestatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1333/2008 II ja III lisas loetletud toidu lisaainete spetsifikatsioonid (ELT L 83, 22.3.2012, lk 1).

2) Farmakopöa monograafia puudumise korral esitatakse soovitus pakendimaterjali spetsifikatsiooni kohta ning põhjendatakse seda.

3) Liidus esimest korda kasutatavate ja tootega kokkupuutuvate pakendimaterjalide puhul esitatakse teave nende koostise, valmistamise ja ohutuse kohta.

II.2C4. **Bioloogilise päritoluga ained**

1) Kooskõlas asjakohaste suunistega esitatakse teave veterinaarravimite valmistamisel kasutatud kõigi bioloogilist päritolu (inim-, loomset, taimset päritolu või mikroorganismide toodetud) materjalide lähteaine, töötlemise, iseloomustuse ja kontrolli kohta, sealhulgas viirusohutuse andmed.

2) Esitatakse dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega seotud loomse päritoluga materjal vastab juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamiseks (*Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*) ning vastavale Euroopa farmakopöa monograafiale. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.

II.2D. **Valmistamisprotsessi isoleeritud vahesaadustega tehtavad kontrolltestid**

1) Käesolevas alajaos tähendab „isoleeritud vahesaadus“ osaliselt töödeldud materjali, mida võib ladustada kindla aja jooksul ja mida tuleb täiendavalt töödelda, enne kui sellest saab valmistoode.

2) Igale vahesaadusele määratakse spetsifikatsioon ning vajaduse korral kirjeldatakse ja valideeritakse analüüsimeetodid.

3) Esitatakse vahesaaduse esmapakendil esitatud teave, kui see erineb valmistoote omast.

4) Stabiilsusuuringutest tulenevate andmete alusel määratakse kindlaks vahesaaduse säilimisaeg ja säilitamistingimused.

II.2E. **Valmistoote kontrolltestid**

1) Valmistoote kontrollimisel moodustavad kontrollitava valmistoote partii kõik ravimvormi ühikud, mis on toodetud samast materjali algkogusest ning läbinud sama valmistamis- ja/või steriliseerimistoimingute jada. Pideva tootmise korral võib esitada partii suuruse vahemikena, lähtudes ajaperioodist või tootekogusest.

2) Loetletakse valmistootega tehtavad testid. Esitatakse kavandatud spetsifikatsiooni põhjendus. Nende testide osas, mida ei tehta regulaarselt, märgitakse sagedus ja seda põhjendatakse. Nimetatakse turulelaskmise kriteeriumid.

3) Toimik peab sisaldama enne valmistoote turulelaskmist tehtud kontrolltestide andmeid ja nende valideerimist. Need esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

4) Kui kasutatakse katsemenetlusi ja heakskiitmiskriteeriume, mis erinevad Euroopa farmakopöa asjakohastes monograafiates ja üldpeatükkides või nende puudumise korral liikmesriigi farmakopöas nimetatutest, tuleb neid katsemenetlusi ja heakskiitmiskriteeriume põhjendada, esitades tõendid, et kõnealuste monograafiate kohaselt testituna vastab valmistoode asjaomase ravimvormi kõnealuses farmakopöas ettenähtud kvaliteedinõuetele.

II.2E1. **Valmistoote üldised omadused**

1) Valmistoote testimisel tehakse alati teatavaid teste toote üldiste omaduste kontrollimiseks. Kui kohaldatakse selliseid kontrollteste, hõlmavad need keskmise massi/mahu ja suurimate lubatud kõrvalekallete määramist, mehaanilisi ja füüsikalisi teste, välimust, füüsikalisi omadusi, nagu pH väärtus või osakeste suurus. Taotleja määrab iga kõnealuse omadusega seotud normid ja heakskiitmiskriteeriumid.

2) Kui testide tingimusi ja vajaduse korral kasutatud seadmeid/aparatuuri ning standardeid ei ole kantud Euroopa farmakopöasse või liikmesriigi farmakopöasse, tuleb neid piisavalt üksikasjalikult kirjeldada; sama kehtib ka sel juhul, kui ei ole võimalik kohaldada kõnealuste farmakopöadega ettenähtud meetodeid.

II.2E2. **Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs**

1) Toimeaine(d) identifitseeritakse ja analüüsitakse kas tootepartii representatiivse proovi alusel või mitmel üksikult analüüsitaval doosiühikul.

2) Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeaine sisalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni ± 5 %.

3) Teatavatel erandjuhtudel, kui on tegemist eriti keeruliste segudega, mille väga arvukate või väga väikeses koguses esinevate toimeainete analüüsimisel on vaja keerulisi uuringuid, mida on raske läbi viia iga tootepartii puhul, võidakse üks või mitu valmistoote toimeainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi vaheetappidel. Sellist lihtsustatud meetodit ei või laiendada asjaomaste ainete iseloomustamisele. Sellisele meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida ravimi vastavust spetsifikatsioonile pärast selle turulelaskmist.

4) *In vivo* või *in vitro* bioloogilised analüüsid on kohustuslikud, kui füüsikalis-keemilised meetodid ei anna piisavat teavet toote kvaliteedi kohta. Selline analüüs sisaldab võimaluse korral etalonaineid ja statistilist analüüsi, mis võimaldab arvutada usalduspiiri. Kui selliseid teste ei saa teha valmistootel, siis võib need teha valmistamisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil.

5) Kohe pärast tootmist määratakse üksikute ja kõikide lagunemisproduktide suurimad lubatud piirnormid. Tuleb põhjendada lagunemisproduktide lisamist spetsifikatsiooni või sellest väljajätmist.

II.2E3. **Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs**

Identifitseerimistest ning ülem- ja alammääratest on kohustuslikud iga üksiku mikroobivastase säilitusaine puhul ja mis tahes abiaine puhul, mis võib mõjutada toimeaine biosaadavust, välja arvatud juhul, kui biosaadavus tagatakse muude asjakohaste testidega. Identifitseerimistest ning ülemmäära test on kohustuslikud mis tahes antioksüdandi puhul ja mis tahes abiaine puhul, mis võib kahjustada organismi talitlust, kusjuures turulelaskmiseks vabastamisel tuleb teha ka antioksüdantide alammäära test.

II.2E4. **Mikrobioloogiline kontroll**

Analüütilistesse andmetesse lisatakse mikrobioloogiliste testide sellised üksikasjad nagu steriilsus ja bakteriaalsed endotoksiinid, kui kõnealuseid teste tehakse regulaarselt toote kvaliteedi kontrollimiseks.

II.2E5. **Partiide ühetaolisus**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonile, esitatakse partiide andmed, mis hõlmavad kavandatud tootmiskohas (tootmiskohtades) kirjeldatud tootmisprotsessile vastavalt valmistatud umbes [3] partiil tehtud kõigi testide tulemusi.

II.2E6. **Muu kontroll**

Kontrollitakse kõiki muid ravimi kvaliteedi kinnitamiseks vajalikuks peetavaid teste.

II.2F. **Stabiilsustest**

II.2F1. **Toimeaine(d)**

1) Täpsustatakse toimeaine taastestimisaeg ja säilitamistingimused, välja arvatud juhul, kui valmistoote tootja testib toimeainet uuesti kohe enne selle kasutamist valmistoote valmistamisel.

2) Esitatakse stabiilsusandmed, et tõendada toimeaine kvaliteedi muutumist ajas eri keskkonnategurite mõjul ning vajaduse korral toetada määratletud taastestimisaja ja säilitamistingimuste andmeid. Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega.

3) Kui kavandatava lähteaine toimeaine sobivussertifikaat on kättesaadav ning selles täpsustatakse taastestimisaeg ja säilitamistingimused, võib kõnealuse lähteaine toimeaine stabiilsusandmed asendada viitega kehtivale sobivussertifikaadile.

4) Kui esitatakse kavandatava lähteaine toimeaine peatoimik, milles täpsustatakse stabiilsusandmed, võib kõnealuse lähteaine toimeaine stabiilsust käsitleva üksikasjaliku teabe asendada viitega toimeaine peatoimikule.

II.2F2. **Valmistoode**

1) Kirjeldatakse uuringuid, mille abil on määratud kindlaks taotleja pakutud kõlblikkusaeg, soovitatavad säilitamistingimused ning spetsifikatsioonid kõlblikkusaja lõpul.

2) Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega.

3) Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või lahjendada, tuleb esitada asjaomastele stabiilsusandmetele tuginevad andmed kasutamiskõlblikuks muudetud/lahjendatud toote kavandatud kõlblikkusaja ja spetsifikatsiooni kohta.

4) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kasutamisspetsifikatsioon.

5) Kui valmistoode võib anda lagunemisprodukte, peab taotleja need produktid nimetama ning märkima nende puhul kasutatud määramis- ja katsemenetlused.

6) Kui stabiilsusandmed näitavad, et toimeaine väheneb säilitamisel, sisaldab valmistoote kontrolltestide kirjeldus asjakohasel juhul nende kõnealuses aines toimunud muutuste keemilisi või toksikoloogilis-farmakoloogilisi uuringuid ning võimaluse korral lagunemisproduktide iseloomustust ja/või analüüsi.

7) Esitatakse lagunemisproduktide suurim lubatud individuaalne ja kogupiirnorm kõlblikkusaja lõpul ning seda põhjendatakse.

8) Stabiilsustestide tulemuste põhjal loetletakse valmistootel selle kõlblikkusaja jooksul tehtud testid ja nende heakskiitmiskriteeriumid ning neid põhjendatakse.

9) Järeldused peavad sisaldama analüüsitulemusi, millega põhjendatakse kavandatud kõlblikkusaega ja vajaduse korral kasutusaega soovitatud säilitamistingimustes.

10) Söödale lisamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul esitatakse ka teave söödale lisamise järgse stabiilsuse ja kavandatava kõlblikkusaja kohta. Samuti esitatakse spetsifikatsioon ravimsööda kohta, mis on valmistatud kõnealuseid veterinaarravimeid kasutades kooskõlas soovitatud kasutusjuhistega.

II.2G. **Muu teave**

Selle punkti alusel võib toimikusse lisada veterinaarravimi kvaliteediga seonduva teabe, mida mujal selles osas ei ole käsitletud.

II.3 ***3. OSA: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)***

1) Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

a) uuringukava koopia (protokoll);

b) vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;

c) kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;

d) testimissüsteemi kirjeldus ja põhjendus;

e) saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;

f) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;

g) tulemuste arutelu, esitades märkused täheldatud ja mittetäheldatud toime tasemete ning mis tahes ebatavaliste tulemuste kohta;

h) labori nimi;

i) uuringu juhi nimi;

j) allkiri ja kuupäev;

k) uuringu tegemise koht ja ajavahemik;

l) lühendite ja koodide selgitus, olenemata sellest, kas need on rahvusvaheliselt tunnustatud või mitte;

m) matemaatiliste ja statistiliste menetluste kirjeldus.

2) Avaldatud uuringud võib vastu võtta, kui need sisaldavad piisavalt andmeid ja üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist. Uurimismeetodeid kirjeldatakse kordamist võimaldava üksikasjalikkusega ning uurija tõendab nende kehtivust. Kokkuvõtteid uuringutest, mille kohta ei ole kättesaadavad üksikasjalikud aruanded, ei ole vastuvõetavad dokumendid. Et täita teatavad ohutusnõuded, võib viidata Euroopa avalikele ravimijääkide piirnormide hindamise aruannetele (EPMAR), kui ainet on varem hinnatud ravimijääkide piirnormi määramiseks. Kui viidatakse EPMARile, ei ole vaja esitada uuringuid, mida on ravimijääkide piirnormide hindamise raames juba hinnatud; esitada tuleb ainult uued uuringud, mis ei ole ravimijääkide piirnormide hindamiseks kättesaadavad. Kui kokkupuuteviis (näiteks kasutajal) ei ole sama, mida kasutatakse vastavalt komisjoni määrusele (EL) 2018/782, ([5]) võib olla vaja teha uusi uuringuid.

II.3A. **Ohutustestid**

1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:

a) veterinaarravimi võimalik mürgisus ning igasugune ohtlik või soovimatu toime sihtliigile, mis võib tekkida kavandatud kasutustingimustes;

([5]) Komisjoni 29. mai 2018. aasta määrus (EL) 2018/782, millega kehtestatakse määruses (EÜ) nr 470/2009 osutatud riskihindamise ja riskijuhtimisalaste soovituste metodoloogilised põhimõtted (ELT L 132, 30.5.2018, lk 5).

b) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;

c) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

2) Mõnel juhul on vaja testida lähteainet metaboliitide suhtes, kui asjaomased jäägid sisaldavad metaboliite.

3) Abiainet, mida kasutatakse veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, käsitletakse samamoodi nagu toimeainet.

II.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine**

a) Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN);

b) rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (International Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus;

c) Chemical Abstract Service'i antud number;

d) terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus;

e) sünonüümid ja lühendid;

f) struktuurivalem;

g) molekulivalem;

h) molekulmass;

i) puhtusaste;

j) lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;

k) füüsikaliste omaduste kirjeldus:

i) sulamistemperatuur,

ii) keemistemperatuur,

iii) aururõhk,

iv) lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril,

v) tihedus,

vi) valguse murdumine, optiline pöörang jne;

l) ravimi täpne koostis.

II.3A2. **Farmakoloogia**

1) Veterinaarravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleb lisada katseloomadel ja sihtliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud. Vajaduse korral võib esitada ristviited toimiku 4. osas esitatud uuringutele.

2) Kui veterinaarravimi farmakoloogiline toime ilmneb ilma mürgistusreaktsioonita või dooside puhul, mis on mürgistuse tekkimiseks liiga väikesed, võetakse kõnealust farmakoloogilist toimet veterinaarravimi kasutusohutuse hindamisel arvesse.

3) Ohutusdokumendid peavad alati sisaldama katseloomadel tehtud farmakoloogiliste uuringute üksikasjalikke andmeid ning sihtlooma kliinilistes uuringutes kogutud asjakohast teavet.

II.3A2.1. **Farmakodünaamika**

Esitatakse teave toimeaine(te) toimimismehhanismide kohta ning samuti teave esmaste ja teiseste farmakodünaamiliste mõjude kohta, et aidata mõista mis tahes kõrvaltoimeid loomuuringutes. Üksikasjalikud andmed ravitoimega seotud farmakodünaamiliste omaduste kohta esitatakse toimiku 4A osas.

II.3A2.2. **Farmakokineetika**

Esitatakse andmed toimeaine ja selle metaboliitide säilimise kohta katseloomades; kõnealused andmed hõlmavad imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist. Andmed on seotud doosi/toime alaste tähelepanekutega farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes eesmärgiga määrata kindlaks piisav kokkupuude.

II.3A3. **Toksikoloogia**

1) Toksikoloogiat käsitlevate dokumentide puhul järgitakse ameti avaldatud suuniseid üldise lähenemisviisi kohta testimisel ning suuniseid eriuuringute tegemiseks. Üldiselt tehakse mürgisuse uuringud toimeaine(te)ga, mitte valmistoodetega, kui ei ole konkreetselt nõutud teisiti.

2) Loomkatsed viiakse läbi katseloomade väljakujunenud liinidega, mille kohta on (eelistatavalt) olemas varasemad andmed.

3) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

a) akuutse üledoosi võimalikku toimet sihtliigile;

b) ettekavatsemata manustamise võimalikku mõju inimesele;

c) doose, mida võib otstarbekohaselt kasutada kordusdoosi mürgisuse uurimisel.

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute põhjal selguvad aine ägeda toksilisuse nähud ning nende ilmnemise ja taandumise ajavahemik.

Tehtavad uuringud valitakse eesmärgiga anda teavet kasutaja ohutuse kohta, näiteks kui võib eeldada veterinaarravimi kasutaja olulist kokkupuudet sissehingamise teel või naha kaudu, uuritakse vastavaid kokkupuuteviise.

4) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse testid on mõeldud füsioloogiliste ja/või patoloogiliste muutuste väljaselgitamiseks, mis tekivad toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduval kontrollitud manustamisel, ning kõnealuste muutuste ning dooside vahelise seose kindlaksmääramiseks.

Tavaliselt piisab kordusdoosi mürgisuse uuringust ühel katseloomaliigil. Kõnealust uuringut võib asendada sihtloomal tehtud uuring. Manustamissagedus ja -tee ning uuringu pikkus tuleb valida vastavalt kavandatud kliinilistele kasutustingimustele ja/või kasutaja kokkupuutele. Taotleja peab uuringute ulatust ja pikkust ning dooside valikut põhjendama.

5) Taluvus sihtloomaliigi puhul

Kõigi alajao II.4A4 (sihtloomaliigi ravimitaluvus) nõuete kohaselt tavaliselt lõpliku koostisega tehtud uuringute ajal sihtloomaliigil täheldatud taluvushäirete kohta esitatakse kokkuvõte. Tuleb märkida asjaomane uuring, doos, mille puhul taluvushäire ilmnes, ning asjaomane liik ja tõug. Andmed tuleb esitada ka kõigi ootamatute füsioloogiliste muutuste kohta. Toimiku 4. osasse lisatakse täielikud aruanded kõnealuste uuringute kohta.

6) Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus

Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

Aretusloomadel kasutamiseks ettenähtud toodete puhul tuleb esitada veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunise GL43 kohased paljunemisvõime ohutusuuringud. Kasutajale avalduva mõju hindamiseks ei eeldata katseloomade paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uuringuid.

7) Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

Sihtloomaliigile avalduva mõju hindamiseks ei nõuta arengut mõjutava mürgisuse uuringuid toodete puhul, mis on ette nähtud kasutamiseks üksnes muudel kui aretusloomadel. Muude toodete puhul tehakse arengut mõjutava mürgisuse uuring vähemalt ühel liigil, mis võib olla sihtliik. Kui uuring viiakse läbi sihtliikidel, esitatakse siin kokkuvõte ja uuringu täielik aruanne lisatakse toimiku 4. osasse.

Kõikidel juhtudel, kui võib eeldada kasutaja märkimisväärset kokkupuudet, tehakse kasutajaohutuse hindamiseks arengut mõjutava mürgisuse standardtestid, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL32 ja OECD suuniste kohased testid).

8) Genotoksilisus

Võimaliku genotoksilise mõju testid tehakse eesmärgiga selgitada välja muutused, mida aine võib raku geneetilises materjalis põhjustada. Genotoksilisuse suhtes tuleb uurida kõiki aineid, mida kavatsetakse esimest korda lisada veterinaarravimisse.

Toimeaine(te)l tehakse seeria genotoksilisuse standardteste, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL23 ja OECD suuniste kohased testid).

9) Kantserogeensus

Kantserogeensustesti vajalikkuse üle otsustamisel võetakse arvesse genotoksilisuse testide tulemusi, struktuuri ja toime suhet ning kordusdoositestide järeldusi, mis võivad viidata hüper- või neoplastilistele muudatustele.

Võetakse arvesse mürgisusmehhanismi teadaolevat liigispetsiifilisust ning samuti erinevusi katseliikide, sihtloomaliikide ja inimeste ainevahetuses.

Kantserogeensustestid viiakse läbi vastavalt kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL28 ja OECD suuniste kohased testid).

10) Erandid

Paikseks kasutamiseks mõeldud veterinaarravimi puhul uuritakse süsteemset imendumist sihtloomaliigil. Kui tõendatakse, et süsteemne imendumine ei ole märkimisväärne, võib kordusdoosi mürgisuse testid, paljunemisvõimet ja arengut kahjustava mürgisuse ja kantserogeensustestid tegemata jätta, välja arvatud juhul, kui:

a) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse veterinaarravimit suukaudselt, või

b) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et kasutajal on veterinaarravimiga suukaudne kokkupuude.

II.3A4. **Muud nõuded**

II.3A.4.1. **Eriuuringud**

Teatavate ainerühmade puhul või kui korduvdoosi uuringute käigus täheldatud toime loomadele hõlmab muutusi, mis osutavad näiteks immuuntoksilisusele, neurotoksilisusele või endokrinoloogilistele funktsiooni-häiretele, on nõutavad lisatestid, näiteks ülitundlikkuse uuringud või viivistoimega neurotoksilisuse testid. Ravimi olemusest sõltuvalt võib olla vaja teha lisauuringuid, et hinnata toksilist toimet põhjustavat mehhanismi või ärrituse tekkimise võimalikkust.

Kui toote puhul võib esineda kokkupuudet naha ja silmadega, tuleb esitada ärritus- ja ülitundlikkusuuringud. Need uuringud tehakse lõpliku koostisega.

Selliste uuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste kõrgeimast tasemest ja kehtestatud suunistest.

II.3A.4.2. **Mõju inimestele**

Esitatakse andmed selle kohta, kas veterinaarravimi farmakoloogilisi toimeaineid kasutatakse ravimitena inimeste ravimisel. Sellisel juhul koostatakse kokkuvõte kõigi inimestel avalduvate mõjude (sh kõrvaltoimete) ning nende põhjuste kohta ulatuses, mis võib olla oluline veterinaarravimi ohutuse hindamisel avaldatud uuringutulemuste põhjal, kui see on vajalik; kui veterinaarravimite komponente ei kasutata või enam ei kasutata inimeste ravimisel, tuleb esitada selle põhjused, kui need on avalikult kättesaadavad.

II.3A.4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele**

Selles punktis kirjeldatud andmenõuded on seotud antibakteriaalsete ainetega ega pruugi olla täielikult kohaldatavad muud liiki antimikroobikumidele (nagu viirusevastased ained, seenevastased ja algloomavastased ained), kuigi põhimõtteliselt võib neid nõudeid asjakohasel juhul järgida.

Veterinaarravimite puhul on vajalikud andmed inimeste tervist mõjutavate ja veterinaarravimite kasutamisega seostatavate resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on sellise resistentsuse arenemise ja valikumehhanism eriti oluline. Taotleja esitab vajaduse korral meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks.

Sihtloomadel ravimi kliinilise kasutuse seisukohast tähtsaid resistentsusandmeid käsitletakse kooskõlas alajaoga II.4A2. Vajaduse korral esitatakse ristviited alajaos II.4A2 sätestatud andmetele.

1) Toiduloomade puhul käsitletakse riskihindamises järgmist:

a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega (zoonootilised ja/või kommensaalsed bakterid) ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel (ohu kindlakstegemine);

b) asjaomase veterinaarravimi kasutamisest sihtloomaliigile tuleneva kindlakstehtud ohu või ohtude keskkonda sattumise tõenäosus;

c) tõenäosus, et inimesed puutuvad kindlakstehtud ohu või ohtudega kokku toidu kaudu või otsese kokkupuute kaudu, ja selle tagajärjed (kahjulik tervisemõju) inimeste tervisele. Suunised on esitatud VICH suunises GL27 ja ELi suunistes.

2) Lemmikloomade puhul hõlmab inimeste tervisele või rahvatervisele avalduva ohu hindamine järgmist:

a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel;

b) hinnang sihtloomaliigi zoonootiliste ja kommensaalsete bakteritega kokkupuutumisele, lähtudes asjaomase veterinaarravimi kasutustingimustest;

c) hinnang inimeste hilisema kokkupuute kohta mikroobide resistentsusega ja selle tagajärjed inimeste tervisele.

3) Käsitletakse resistentsust keskkonnas.

II.3A5. **Kasutajate ohutus**

Selles alajaotises hinnatakse alajagudes II.3A–II.3A4 nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt veterinaarravimite komitee (CVMP) suunistele.

II.3A6. **Keskkonnariski hindamine**

1) Keskkonnariski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.

2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning iga sellise kokkupuutega seotud ohu ulatus, võttes arvesse eelkõige järgmist:

a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisviisi;

b) manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,

c) ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist ravitavate loomade kaudu; nende püsivust eritistes;

d) kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamist.

3) Teises etapis tehakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega edasised eriuuringud seoses ravimi säilimise ja mõjuga konkreetsetes ökosüsteemides. Uuritakse ravimi keskkonnaga kokkupuute ulatust ning asjaomase aine või asjaomaste ainete füüsikalis-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omadustega, sealhulgas tuvastatud riski puhul metaboliitidega, seotud olemasolevaid andmeid, mis on saadud muude käesoleva määruse alusel nõutud uuringute ja testide põhjal.

4) Toiduloomaliikidele ettenähtud toodete puhul liigitatakse püsivad, bioakumuleeruvad ja toksilised ained (PBT-ained) või väga püsivad ja väga bioakumuleeruvad ained (vPvB-ained) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1907/2006 ([6]) (REACH-määrus) XIII lisas sätestatud kriteeriumide kohaselt ning neid hinnatakse vastavalt ameti avaldatud veterinaarravimites kasutatavate ainete PBT- ja vPvB-hindamise suunistele.

II.3B. **Jääkide tuvastamise testid**

1) Käesolevas punktis kohaldatakse määruse (EÜ) nr 470/2009 mõisteid.

2) Ravi saanud loomadelt pärit söödavatest kudedest või munadest, piimast ja meest (asjakohasel juhul vahast) jääkide kadumise uurimise eesmärk on kindlaks määrata, millistel tingimustel ja mil määral võivad jäägid neilt loomadelt saadud toiduainetes säilida. Lisaks võimaldavad uuringud kindlaks määrata keeluajad.

3) Toiduloomadel kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul peavad jääkide esinemise kohta koostatud dokumendid näitama:

a) kui suures ulatuses ning kui kaua veterinaarravimi jäägid või metaboliidid püsivad ravimit saanud loomalt pärit söödavates kudedes või selliselt loomalt saadud piimas, munades ja/või mees (asjakohasel juhul vahas);

b) võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat riski tarbija tervisele;

c) et jääkide kadumise uurimisel kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et anda piisavat kinnitust, et jääkide kohta esitatud andmed on sobivaks aluseks keeluaja määramisel.

II.3B1. **Toote identifitseerimine**

Esitatakse testimisel kasutatava(te) veterinaarravimi(te) andmed, sealhulgas:

a) koostis;

b) asjaomase partii või asjaomaste partiide füüsikalise ja keemilise (tõhususe ja puhtuse) testi tulemused;

c) partii identifitseerimine.

II.3B2. **Jääkide kadumine (ainevahetus ja jääkide kineetika)**

1) Uuringud, mille käigus mõõdetakse jääkide kadumist sihtlooma kudedest pärast ravimi viimast manustamist, võimaldavad kindlaks määrata keeluajad, et tagada, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikuks osutuda.

([6]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 18. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1907/2006, mis käsitleb kemikaalide registreerimist, hindamist, autoriseerimist ja piiramist (REACH) ning millega asutatakse Euroopa Kemikaaliamet, muudetakse direktiivi 1999/45/EÜ ja tunnistatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 793/93 ja komisjoni määrus (EÜ) nr 1488/94 ning samuti nõukogu direktiiv 76/769/EMÜ ja komisjoni direktiivid 91/155/EMÜ, 93/67/EMÜ, 93/105/EÜ ja 2000/21/EÜ (ELT L 396, 30.12.2006, lk 1).

2) Esitatakse veterinaarravimi komponentide jääkide piirnormi praegune staatus asjaomasel sihtliigil.

3) Olemasolevate jääkide normid mõõdetakse piisaval arvul ajahetkedel pärast veterinaarravimi lõpliku doosi manustamist katseloomadele. Imetajate ja lindudega tehtavad uuringud viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL48 ja muudele asjakohastele suunistele. Mees jääkide tuvastamise uuringud tehakse vastavalt VICH suunisele GL56 ja uuringud jääkide kadumise kohta veeloomaliikidest vastavalt VICH suunisele GL57.

4) Hindamise põhjal käsitletakse kavandatud keeluaja põhjendust.

II.3B3. **Jääkide tuvastamise analüüsimeetod**

Jääkide kadumise uuring (uuringud), analüüsimeetod(id) ja selle (nende) valideerimine viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL49.

Analüüsimeetodi puhul lähtutakse teaduslike ja tehniliste teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

II.4. ***4. OSA: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)***

II.4A. **Prekliinilised uuringud**

Prekliiniliste uuringute eesmärk on uurida ravimi ohutust ja efektiivsust sihtloomadel ning teha kindlaks ravimi farmakoloogiline toime, farmakokineetilised omadused, doos ja dooside intervall, resistentsus (kui see on asjakohane) ja sihtlooma taluvus.

II.4A1. **Farmakoloogia**

II.4A.1.1. **Farmakodünaamika**

1) Iseloomustatakse veterinaarravimis sisalduva(te) toimeaine(te) farmakodünaamilisi toimeid.

2) Igakülgselt kirjeldatakse toimeviisi ja farmakoloogilisi toimeid, millel soovitatud praktiline rakendus põhineb, kaasa arvatud teiseseid toimeid (kui neid on). Üldiselt uuritakse mõju peamistele kehalistele funktsioonidele. Tulemused väljendatakse kvantitatiivselt (näiteks kasutatakse doosi/toime ja/või aja/toime kõveraid) ning võimaluse korral võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud (kui täheldatakse suuremat efektiivsust võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud, siis näidatakse ära vahe ning tõendatakse selle statistilist olulisust).

3) Uuritakse ravimite muude omaduste (näiteks manustamistee või koostise) mõju toimeaine farmakoloogilisele toimele.

4) Kui uurimismeetodid ei vasta standardmenetlustele, kirjeldatakse neid kordamist ja nende kehtivust tõendada võimaldava üksikasjalikkusega. Uurimistulemused esitatakse selgesti ja arusaadavalt ning esitatakse statistiliste võrdluste tulemus.

5) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral uuritakse ka aine korduvast manustamisest tulenevate reaktsioonide kvantitatiivseid muutusi.

II.4A.1.2. **Farmakokineetika**

1) Toimeaine farmakokineetilisi põhiandmeid nõutakse, et hinnata veterinaarravimi ohutust ja efektiivsust sihtliigi loomadel, eriti kui tegemist on uue aine või koostisega.

2) Sihtloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada nelja peamisse valdkonda:

a) koostises sisalduva toimeaine farmakokineetiliste põhiomaduste (nagu imendumine, jaotumine, ainevahetus ja eritumine) kirjeldus;

b) kõnealuste farmakokineetiliste põhiomaduste kasutamine seoste uurimisel doseeringu, plasmas ja kudedes tekkiva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vahel;

c) vajaduse korral erinevate sihtliikide vaheliste farmakokineetiliste parameetrite võrdlemine ja selliste võimalike liigierinevuste uurimine, millel on mõju sihtlooma ohutusele ja veterinaarravimi efektiivsusele;

d) vajaduse korral biosaadavuse võrdlemine, et toetada eri toodete, ravimvormide, toimeainekoguste või manustamisteede ohutus- ja efektiivsusteabe seostamist, või valmistamises või koostises toimunud muutuste mõju võrdlemine.

3) Sihtloomaliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja farmakodünaamiliste uuringute täiendamiseks, et toetada ohutute ja toimivate doseerimisskeemide koostamist (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne). Farmakokineetiliste lisauuringute tegemine võib olla nõutav doseerimisskeemide koostamiseks vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele.

4) Kui toimiku 3. osas on esitatud farmakokineetilised uuringud, võib teha ristviite sellistele uuringutele. Püsikombinatsioonide kohta vt IV jagu.

II.4A2. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele**

1) Asjaomaste veterinaarravimite (nt mikroobi- ja parasiidivastased ained) puhul esitatakse teave hetkeresistentsuse kohta (kui see on asjakohane) ja kliiniliselt olulise resistentsuse võimaliku tekke kohta sihtloomaliigil kavandatud näidustuse korral. Võimaluse korral esitatakse teave resistentsusmehhanismi(de), resistentsuse molekulaarse geneetilise baasi ja resistentsuse determinantide ülekandekiiruse kohta. Vajaduse korral esitatakse teave kaas- ja ristresistentsuse kohta. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks kliiniliselt olulistes organismides.

2) Inimestele avalduvate riskide seisukohast tähtsat resistentsust käsitletakse kooskõlas alajao II.3A4 punktiga 3. Kui see on asjakohane, viidatakse alajao II.3A4 punktis 3 esitatud andmetele.

II.4A3. **Doosi määramine ja kinnitamine**

Esitatakse asjakohased andmed, mis põhjendavad kavandatud doosi, dooside intervalli, ravi kestust ja kordusravi intervalli.

Nõuetekohaselt põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse välitingimustes tehtavate uuringute puhul asjakohane teave vastavalt alajaole II.4B.

II.4A4. **Sihtloomaliigi ravimitaluvus**

Veterinaarravimi lokaalset ja süsteemset taluvust uuritakse sihtloomaliikidel. Sihtloomade ohutuse uuringute eesmärk on iseloomustada talumatuse märke ja määrata kindlaks täpne ohutusvaru, kasutades soovitatud manustamisteed või -teid. Eesmärgi võib saavutada, suurendades doosi ja/või ravi kestust. Uuringuaruanne (aruanded) sisaldab üksikasjalikke andmeid kõikide oodatavate farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete kohta. Sihtloomade ohutuse uuringute läbiviimisel lähtutakse veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) rahvusvahelistest suunistest ja ameti avaldatud asjakohas(t)est suunis(t)est. Sihtliikide ohutuse teavet võib saada ka muudest prekliinilistest uuringutest, sealhulgas 3. osas sätestatud uuringutest, ning kliinilistest uuringutest koos avaldatud kirjandusest pärineva asjakohase teabega. Siia lisatakse sihtloomaliigil tehtud arengut mõjutava mürgisuse uuringud ja toimiku 3. osas esitatakse kokkuvõte.

II.4B. **Kliinilised uuringud**

II.4B1. **Üldpõhimõtted**

1) Kliiniliste uuringute kavandamisel, tegemisel ja nendest teatamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse VICH rahvusvahelisi hea kliinilise tava suuniseid ja ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Väljaspool liitu läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmeid võib müügiloa taotluse hindamisel võtta arvesse üksnes juhul, kui andmed esindavad piisavalt liidu olukorda.

2) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kinnitatakse eksperimentaaluuringute, näiteks proovi- või katseuuringute andmeid või muude kui eksperimentaaluuringute tulemusi kliiniliste uuringutega.

3) Kliiniliste uuringute eesmärk on uurida välitingimustes veterinaarravimi ohutust sihtloomadele ja ravimi efektiivsust loomakasvatuse tavatingimustes ja/või hea veterinaartava osana. Need tõendavad veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist ettenähtud sihtliigile, kasutades soovitatud doseerimisskeemi ja soovitatud manustamisteed või -teid. Uuringu struktuuri eesmärk on toetada näidustusi ja võtta arvesse vastunäidustusi vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamisjuhised ning ravimi võimalikke kõrvaltoimeid.

4) Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt.

5) Liidu veterinaarsetes kliinilistes uuringutes kasutamiseks ettenähtud koostise puhul on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutamatult sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes“.

6) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrdlevad kliinilised uuringud). Uue tootega saadud efektiivsustulemusi võrreldakse efektiivsustulemustega sihtloomaliigil, kellele on manustatud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)el kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või platseebomõjuga või ravi puudumisega. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.

7) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse kliiniliste uuringute plaani koostamisel, analüüsimisel ja hindamisel kehtestatud statistilisi põhimõtteid kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

II.4B2. **Dokumendid**

II.4B2.1. **Prekliiniliste uuringute tulemused**

Võimaluse korral esitatakse järgmiste testide tulemused:

1) testid, mis tõendavad farmakoloogilist toimet, sealhulgas testid, mis tõendavad ravitoime aluseks olevaid farmakodünaamilisi mehhanisme, ja testid, mis tõendavad põhilist farmakokineetilist profiili;

2) vajaduse korral resistentsustestid ja -uuringud;

3) testid, mis tõendavad ohutust sihtloomaliigi jaoks;

4) testid, millega määratakse kindlaks ja kinnitatakse doos (sealhulgas dooside intervall, ravi kestus ja kordusravi intervall).

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleb üksikasjalikult kirjeldada. Kõnealuste andmete puudumist tuleb põhjendada. Kõigis prekliiniliste uuringute aruannetes esitatakse järgmised andmed:

a) kokkuvõte;

b) uuringuprotokoll;

c) üksikasjalik eesmärkide, ülesehituse ja läbiviimise kirjeldus, mis hõlmab kasutatud meetodeid, seadmeid ja materjale, andmeid loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistust, doosi, manustamisteed ja -skeemi;

d) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;

e) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta.

II.4B2.2. **Kliiniliste uuringute tulemused**

Uurijad esitavad iga üksikisendi raviandmed eraldi andmelehtedel ning isendite rühma raviandmed ühistel andmelehtedel.

Müügiloa hoidja võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et algdokumente, millele esitatud andmed tuginevad, säilitatakse vähemalt viis aastat pärast veterinaarravimi müügiloa lõppemist.

Kõigil kliinilistel uuringutel tehtud vaatlustest ning nende tulemustest koostatakse lühikokkuvõte, milles esitatakse eelkõige:

a) kas üksikult või rühmana ravitud kontroll- ja katseloomade arv liikide, tõugude või liinide, vanuse ja soo kaupa;

b) enne uuringu lõppu kõrvaldatud loomade arv ning sellise kõrvaldamise põhjused;

c) kontrollrühma loomade puhul see, kas loomad:

   i) ei ole ravimit saanud,

   ii) on saanud platseebot või

   iii) on saanud muud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)e jaoks kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või

   iv) on saanud uuritavat toimeainet eri koostisena või eri manustamistee kaudu;

d) vaatlemisel täheldatud kõrvaltoimete sagedus;

e) vajaduse korral vaatlustulemused loomade talitlusvõimele avalduva mõju kohta;

f) andmed katseloomade kohta, kelle risk on suurem vanuse, pidamis- või söötmisviisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb eriliselt arvesse võtta;

g) tulemuste statistiline analüüs.

Uuringu juht koostab üldised järeldused veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta kavandatud kasutustingimustes ning esitab kogu teabe seoses näidustuste ja vastunäidustustega, dooside ja ravi kestusega ning vajaduse korral tähelepanekud seoses ravimi ja muude veterinaarravimite või söödalisandite vastastikuse mõjuga ning ravimise ajal võetavate ettevaatusabinõudega, samuti üledoosi kliinilised nähud.

III JAGU

NÕUDED BIOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE

Ilma et see piiraks konkreetsete nakkuslike loomahaiguste tõrjet ja likvideerimist käsitlevate liidu õigusaktidega kehtestatud konkreetsete nõuete kohaldamist, kohaldatakse bioloogiliste veterinaarravimite suhtes järgmisi nõudeid, välja arvatud juhul, kui ravimid on mõeldud kasutamiseks teatavatel liikidel või konkreetsete näidustuste puhul, nagu on määratletud IV ja V jaos ning asjakohastes suunistes.

IIIa JAGU

NÕUDED SEOSES MUUDE BIOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAAR-RAVIMITE

Artikli 4 punktis 6 määratletud bioloogilistele veterinaarravimitele, kuid mitte artikli 4 punktis 5 määratletud ravimitele, kohaldatakse järgmisi nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

Käesolevas jaos sätestatud nõuete järgimisel on lubatud paindlikkus, kuid kõrvalekalded käesoleva lisa nõuetest peavad olema teaduslikult põhjendatud ja põhinema bioloogilise ravimi konkreetsetel omadustel. Toote laadist olenevalt võib teatavate ainete puhul nõuda lisaks käesolevas jaos loetletud nõuetele ka ohutusandmeid.

IIIa.1. ***1. osa: toimiku kokkuvõte***

Vt I jagu.

IIIa.2. ***2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline või mikrobioloogiline teave)***

IIIa.2A. **Toote kirjeldus**

IIIa.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

1) Esitatakse bioloogilise veterinaarravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis. Selles punktis esitatakse järgmine teave:

   a) toimeaine(d);

   b) abiainete komponent (komponendid), olenemata nende laadist ja kasutatud kogusest, sealhulgas vaktsiinide abiained, säilitusained, stabilisaatorid, emulgaatorid, värvained, lõhna- ja maitseained, märgistusained jne;

   c) koostis, st kõigi ravimvormi komponentide loetelu ja nende kogus ühiku kohta (sh ravimisse liias lisatud koostisainete kogused, kui neid on), komponentide funktsioon ja viide nende kvaliteedistandarditele (nt kokkuvõtvad monograafiad või tootja spetsifikatsioonid);

   d) kaasasolev(ad) taastuslahusti(d);

   e) ravimvormi ja vajaduse korral sellega kaasnevate lahustite ja vahendite puhul kasutatud pakendi tüüp ja sulgemisviis. Kui bioloogilise veterinaarravimiga ei anta kaasa kasutamis- või manustamisvahendit, lisatakse selle kohta asjakohane teave.

2) Veterinaarravimite kõigi toime- ja abiainete kvantitatiivse koostise esitamiseks on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja kindlaks määrata iga toime- ja abiaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosi-, massi- või ruumalaühiku kohta.

3) Võimaluse korral esitatakse bioloogiline aktiivsus massi- või ruumalaühikute kohta. Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda, kui ei ole teisiti põhjendatud. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav, kasutades vajaduse korral Euroopa farmakopöa ühikuid.

4) Olenemata artikli 8 muude sätete kohaldamisest, tähendab bioloogiliste veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“:

   a) Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealuses monograafias olevat põhinimetust, mille kasutamine on kohustuslik kõigi nende ainete puhul, koos viitega asjaomasele farmakopöale;

b) muude ainete puhul WHO soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;

c) värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 2009/35/EÜ.

IIIa.2A2. **Tootearendus**

Esitatakse selgitus, mis sisaldab muu hulgas järgmist:

a) koostise ja koostisosade valik, eelkõige seoses nende kavandatud funktsioonide ja vastavate kontsentratsioonidega;

b) põhjendus säilitusaine koostisesse lisamise kohta;

c) esmapakend ning valmistoote säilitamiseks ja kasutamiseks kasutatava pakendi ja selle sulgemissüsteemi sobivus. Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega;

d) mikrobioloogilised omadused (mikrobioloogiline puhtus ja mikroobivastane toime) ja kasutamisjuhendid;

e) võimalik muu pakend ja vajaduse korral välispakend;

f) kavandatavad pakendi suurused seoses kavandatava manustamistee, annustamise ja sihtliikidega;

g) koostisesse liias lisatud koostisainete kogused, et tagada minimaalne tõhusus kõlblikkusaja lõpus, koos põhjendusega;

h) toimeaine ja valmistoote valmistamisprotsessi valik;

i) arutlus kliinilistes uuringutes kasutatavate partiide valmistamiseks kasutatud valmistamisprotsessi(de) ja müügiloa taotluses kirjeldatud protsessi vaheliste erinevuste kohta;

j) kui valmistootega on kaasas doseerimisvahend, tuleb esitada teave doosi(de) täpsuse kohta;

k) kui valmistootega soovitatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.

l) Selgitusele lisatakse tootearendust käsitlevad teaduslikud andmed.

IIIa.2A3. **Iseloomustus**

IIIa.2A3.1. **Struktuuri ja muude omaduste määramine**

1) Sobiva spetsifikatsiooni kehtestamiseks on vajalik iseloomustada asjakohaste meetoditega biotehnoloogilist või bioloogilist ainet (mis hõlmab füüsikalis-keemiliste omaduste, bioloogilise aktiivsuse, immunokeemiliste omaduste, puhtuse ja lisandite määramist). Viitamine üksnes kirjanduse andmetele ei ole vastuvõetav, välja arvatud juhul, kui see on põhjendatud varasemate teadmistega sarnastest molekulidest muudatuste tegemiseks, kui see ei põhjusta ohutusprobleeme. Arendusetapis ja vajaduse korral pärast oluliste protsessimuudatuste tegemist tuleb teha piisav iseloomustus.

2) Esitatakse kogu asjakohane kättesaadav teave toimeaine esmase, teisese ja kõrgema järgu struktuuri kohta, sealhulgas translatsioonijärgsed (näiteks glükovormid) ja muud muutused.

3) Esitatakse üksikasjad bioloogilise aktiivsuse kohta (näiteks toote konkreetne võime saavutada määratletud bioloogiline toime). Bioloogiline aktiivsus määratakse või seda hinnatakse tavaliselt asjakohase, usaldusväärse ja kvalifitseeritud meetodi abil. Sellise analüüsi puudumist tuleb põhjendada. On teada, et arenduse käigus suureneb iseloomustavate andmete hulk.

4) Põhjendatakse iseloomustamiseks kasutatud meetodite valikut ja nende sobivust.

IIIa.2A3.2. **Lisandid**

1) Käsitletakse protsessiga seotud lisandeid (näiteks peremeesraku valgud, peremeesraku DNA, söötme jäägid, kolonnis leostavad ained) ja tootega seotud lisandeid (näiteks lähteained, eraldunud vormid, lagunemisproduktid, agregaadid). Esitatakse kvantitatiivne teave lisandite kohta, sealhulgas suurima doosi maksimumkogus. Teatavate protsessiga seotud lisandite (näiteks vahutamisvastased ained) puhul võib olla põhjendatud kliirensi hindamine.

2) Kui teatavate lisandite kohta on esitatud ainult kvalitatiivsed andmed, tuleb seda põhjendada.

IIIa.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus**

1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav kirjeldus kasutatavate toimingute laadist.

2) Esitatakse iga tootja nimi (nimed), aadress(id) ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise, testimise ja partiide turulelaskmisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

3) Valmistamisprotsessi kirjeldus peab sisaldama vähemalt järgmist:

a) valmistamise eri etapid, sealhulgas toimeaine tootmine ja puhastusetappide kirjeldus;

b) esitatakse kõigi järjestikuste etappide vooskeem, et oleks võimalik hinnata valmistamismenetluse reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist;

c) pideva tootmise korral kõik andmed valmistoote partiide ühetaolisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta; esitatakse teave selle kohta, kuidas partii on määratletud, ja kavandatava(te) kaubapartii(de) suurus(t)e kohta;

d) loetelu kõikide kasutatud ainete kohta vastavates etappides, hõlmates ained, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada;

e) andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, sealhulgas representatiivse tootepartii näide;

f) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetapis neid tehakse, ja heakskiitmiskriteeriumid;

g) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

4) Valideerimise ja/või hindamisuuringute kirjeldus, dokumendid ja tulemused esitatakse valmistamisprotsessis kasutatavate kriitiliselt tähtsate etappide või analüüside kohta (näiteks steriliseerimisprotsessi või aseptilise töötlemise või täitmise valideerimine) ning terve tootmisprotsessi valideerimise tõendamiseks esitatakse kirjeldatud meetodi abil toodetud kolme järjestikuse partii tulemused.

IIIa.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

1) Käesolevas punktis tähendab mõiste „lähteained“ kõiki bioloogilise veterinaarravimi tootmisel kasutatud komponente, sealhulgas toimeaineid. Toimeainete tootmiseks kasutatavaid kasvukeskkondi peetakse üheks lähteaineks.

2) Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis esitatakse sellises ulatuses, mida vastutavad asutused peavad vajalikuks valmistoote kvaliteedi puhul, ning sellest tulenevad mis tahes riskid.

3) Kui kasvukeskkondade valmistamiseks kasutatakse loomse päritoluga materjali, tuleb lisada kasutatud loomaliigid ja -koed ning tõendada vastavust Euroopa farmakopöa asjakohastele monograafiatele, sealhulgas üldmonograafiatele ja üldpeatükkidele.

4) Taotleja esitab dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega ja veterinaarravimi valmistamisega seotud lähteained, sealhulgas seemnematerjal, rakuliinid, seerumipartiid ja muu loomse päritoluga materjal vastavad loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste (*Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*) nõuetele ning Euroopa farmakopöa vastava monograafia nõuetele.

5) Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.

6) Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja kõigi kasutatud partii komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta ning see esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

7) Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.

8) Värvaine peab igal juhul vastama nõukogu direktiivi 2009/35/EÜ nõuetele.

9) Antibiootikumide kasutamine tootmises ja säilitusainete kasutamine peab olema kooskõlas Euroopa farmakopöaga.

10) Uute abiainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos ristviidetega toetavatele kliinilistele ja mitte-kliinilistele ohutusalastele andmetele. Värvainete puhul loetakse piisavaks alajao II.2C2 punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

IIIa.2C1. **Farmakopöades loetletud lähteained**

1) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kohaldatakse Euroopa farmakopöa monograafiaid kõigi selles loetletud lähteainete suhtes.

2) Muude ainete osas võib iga liikmesriik oma territooriumil valmistatud ravimite suhtes nõuda oma riigi farmakopöa nõuete täitmist.

3) Analüüsimeetodite kirjelduse võib asendada täpse viitega asjaomasele farmakopöale.

4) Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad vastama müügiloa taotlusel märgitud testidele. Kui kasutatakse farmakopöades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuse farmakopöa kvaliteedinõuetele.

5) Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted võivad osutuda aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone. Oletatavast ebapiisavusest teatatakse kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele.

IIIa.2C2. **Farmakopöas loetlemata lähteained**

IIIa.2C2.1. **Bioloogilise päritoluga lähteained**

1) Kui veterinaarravimite valmistamisel kasutatakse lähteaineid, nagu näiteks mikroorganismid, taimse või loomse päritoluga koed, inim- ja loomset päritolu rakud või vedelikud (sealhulgas veri) või biotehnoloogilised rakukonstruktsioonid, esitatakse ja dokumenteeritakse lähteainete päritolu, sealhulgas geograafiline päritolu, ning taust. Esitatakse andmed tootmiseks kasutatud loomade päritolu, üldise tervisliku seisundi ja immunoloogilise seisundi kohta ning kasutatakse kindlaksmääratud lähteainesegu.

2) Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja viiruste) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga seemnematerjalide, sealhulgas rakuliinide ja seerumisegude ning võimaluse korral lähteainete puhul, millest need on saadud.

3) Andmed esitatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatud bioloogilise päritoluga ainete kohta. Teave hõlmab valmistamisstrateegiat, puhastus- ja inaktiveerimisprotseduure koos valideerimisega ning kõiki tootmise ajal rakendatud kontrollimenetlusi, mis on ette nähtud valmistoote partiide kvaliteedi, ohutuse ja ühetaolisuse tagamiseks, samuti üksikasjalikke andmeid kõigile ainepartiidele tehtud saastetesti kohta. Näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

4) Kui kasutatakse loomset või inimpäritolu aineid, kirjeldatakse meetmeid, millega tagatakse, et aines ei esine võõrpäritolu aineid. Kui avastatakse võõrpäritolu aineid või kahtlustatakse nende olemasolu, kõrvaldatakse vastav aine või töödeldakse seda valideeritud viisil, et vähendada olemasolu riski. Kui töötlemise järel avastatakse või kahtlustatakse võõrpäritolu aine olemasolu, kasutatakse vastavat materjali vaid juhul, kui toote edasine töötlemine tagab nende ainete kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise; võõrpäritolu ainete kõrvaldamist ja/või inaktiveerimist tõendatakse.

5) Rakuliinide kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatuna säilinud suurima tootmisel kasutatud passaažide arvuni.

6) Geneetiliselt muudetud lähteainete puhul peab olema lisatud üksikasjalik teave algselt kasutatud rakkude ja nende tüvede kohta, ekspressioonivektori ehitus (nimi, päritolu, replikoni funktsioon, promootori võimendaja ning teised regulaatorid), vektorisse sisestatud nukleiinhapete järjestuse kontroll, rakusisese plasmiidvektori nukleotiidne järjestus, kaastransfektsiooniks kasutatud plasmiidid, lisatud või eemaldatud geenid, lõpliku konstrukti ja ekspresseeritud geenide bioloogilised omadused, koopiate arv ja geneetiline stabiilsus.

7) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotluse kvaliteediosale ka direktiivi 2001/18/EÜ kohaselt nõutud dokumendid.

8) Vajaduse korral esitatakse bioloogilise lähteaine või katsemenetlustes kasutatud reaktiivide proovid, et võimaldada pädeval asutusel korraldada ettenähtud kontrollteste.

IIIa.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained**

1) Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

a) lisaks alajao IIIa.2A1 punkti 4 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm;

b) lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis;

c) lähteaine ülesanne;

d) identifitseerimisviisid;

e) näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

IIIa.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal**

1) Toimik peab sisaldama üksikasjalikke andmeid valmistamise vaheetappidel tehtud kontrolltestide kohta eesmärgiga kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele. Igale kontrolltestile määratakse spetsifikatsioonid ja kirjeldatakse analüüsimeetodid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tuleb kontrolltestid valideerida.

2) Toimeainepartii(de) spetsifikatsioonis määratakse kindlaks heakskiitmiskriteeriumid ja toimeaine kvaliteedi piisavaks kontrollimiseks kasutatud testid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral lisatakse bioloogilise aktiivsuse test. Lisanditele kehtestatakse ülemmäärad, võttes arvesse ohutuskaalutlusi. Määratakse kindlaks toimeaine mikrobioloogiline kvaliteet. Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja viiruste) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga.

3) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

IIIa.2E. **Valmistoote kontrolltestid**

IIIa.2E1. **Valmistoote spetsifikatsioon**

Valmistoote analüüsimiseks tehtavate testide kirjeldus ja meetodid esitatakse kvaliteedihindamise eesmärgil piisavalt üksikasjalikult.

Kui on olemas asjakohased monograafiad ning kui kasutatakse muid katsemenetlusi ja piirnorme peale Euroopa farmakopöa monograafiasse või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiatesse kantute, tuleb tõendada, et kõnealuste monograafiate kohaselt testitud valmistoode vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud kvaliteedinõuetele. Müügiloa taotluses loetletakse iga valmistootepartii representatiivsete proovidega tehtud testid. Vajaduse korral märgitakse pakkimata valmistootel, mitte sellest moodustatud partiil või partiidel tehtud testide sagedus. Põhjendatakse nende testide sagedust, mida ei tehta regulaarselt. Nimetatakse turulelaskmise kriteeriumid ja neid põhjendatakse. Esitatakse valmistootega tehtud kontrolltestide valideerimine.

Lisanditele kehtestatakse ülemmäärad, võttes arvesse ohutuskaalutlusi.

IIIa.2E2. **Meetodite kirjeldused ja turulelaskmise testide valideerimine**

1) Üldised omadused

Kui kohaldatakse üldiste omaduste määramise teste, hõlmavad need valmistoote välimust ning füüsikalisi või keemilisi teste, nagu pH-test, osmolaalsuse test jne. Igal konkreetsel juhul määrab taotleja iga kõnealuse omadusega seotud spetsifikatsioonid ja asjakohased piirnormid.

2) Identifitseerimistest ja tõhususuuring

Vajaduse korral tehakse spetsiaalne toimeaine identifitseerimise test. Asjakohasel juhul võib identifitseerimistesti kombineerida tõhususuuringuga.

Tehakse aktiivsustest või toimeaine kvantifitseerimise test või asjakohaste bioloogiliste omadustega seotud funktsionaalsuse (bioloogiline aktiivsus/funktsionaalne toime) kvantitatiivse mõõtmise test, näitamaks, et iga partii on ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks piisavalt tõhus.

Bioloogiline analüüs on kohustuslik, kui füüsikalis-keemilised meetodid ei anna piisavat teavet toote kvaliteedi kohta. Selline analüüs sisaldab võimaluse korral etalonaineid ja statistilist analüüsi, mis võimaldab arvutada usalduspiiri. Kui selliseid teste ei saa teha valmistootel, siis võib need teha valmistamisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil.

Kui valmistoote valmistamise jooksul esineb lagunemine, määratakse kohe pärast tootmist üksikute ja kõikide lagunemisproduktide suurimad lubatud piirnormid.

3) Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste. Säilitusainete puhul on kohustuslik ülem- ja alammäära test. Kõigi muude abiainekomponentide puhul, mis võivad tekitada kõrvaltoimet, on kohustuslik ülemmäära test. Asjakohasel juhul ja põhjendatud vastuväidete puudumise korral kontrollitakse valmistootel vaktsiiniabiaine ja selle komponentide kogust ja liiki.

4) Steriilsus- ja puhtustestid

Võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja asjakohasel juhul bakteriaalsete endotoksiinide) puudumist tuleb tõendada kooskõlas Euroopa farmakopöaga. Asjakohased testid muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõendamiseks tehakse vastavalt bioloogilise veterinaarravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele. Kui iga partii puhul tehakse regulaarselt vähem teste, kui on nõutud asjaomases Euroopa farmakopöas, on need testid kriitilise tähtsusega vastavuse tagamisel monograafia nõuetele. Esitatakse tõendid, et bioloogiline veterinaarravim vastaks nõuetele, kui tehtaks monograafia kohased täielikud testid.

5) Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud või tabletivormis tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

6) Täitemaht

Õige täitmismahu tõendamiseks tehakse asjakohased testid.

IIIa.2E3. **Etalonid või etalonained**

Etalonaine kindlaksmääramiseks esitatakse teave kasutatud valmistamisprotsessi kohta. Kui tootearenduse käigus on konkreetse testi jaoks kasutatud rohkem kui üht etaloni, esitatakse kvalifitseerimise ajalugu, milles kirjeldatakse, kuidas säilitati eri etalonide vahelist seost.

Muude kui Euroopa farmakopöa etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

IIIa.2F. **Partiide ühetaolisus**

IIIa.2F1. **Toimeaine**

Et tagada partiide toimeaine kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tüüppartiide andmed.

IIIa.2F2. **Valmistoode**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tavatootmisele vastava kolme järjestikuse partii täielik aruanne.

IIIa.2G. **Stabiilsustestid**

1) Stabiilsustestides uuritakse toimeaine ja valmistoote, sealhulgas vajaduse korral lahusti(te) stabiilsust. Kui toimeainet (toimeaineid) säilitatakse, määratakse stabiilsusandmete põhjal kindlaks kavandatud säilitamistingimused ja säilitamise kestus; stabiilsusandmete saamiseks testitakse kas toimeaineid või valmistoodet.

2) Kirjeldatakse teste, mis tõendavad taotleja pakutud kõlblikkusaega, soovitatavaid säilitamistingimusi ning spetsifikatsioone kõlblikkusaja lõpul. Kõnealused testid on alati reaalajalised; need tehakse vähemalt kolmel representatiivsel partiil, mille valmistamisprotsess vastab kirjeldusele, ning lõplikus pakendis (lõplikes pakendites) säilitatavatel toodetel; testid hõlmavad bioloogilisi ja füüsikalis-keemilisi stabiilsusteste, mida tehakse regulaarsete ajavahemike järel valmistootega kuni väidetava kõlblikkusaja lõpuni.

3) Järeldustes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud säilitamistingimustes. Stabiilsusuuringu käigus saadud tulemusi võetakse arvesse asjakohaste koostise ja turulelaskmise spetsifikatsioonide määratlemisel, et tagada toote vastavus väidetavale kõlblikkusajale.

4) Söödaga manustatavate ravimite puhul esitatakse andmed ravimi kõlblikkusaja kohta vajaduse korral ka segude valmistamise eri etappidel, kui segude valmistamine toimub ettenähtud juhendi kohaselt.

5) Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või seda manustatakse joogivees, tuleb esitada andmed soovituste kohaselt kasutamiskõlblikuks muudetud toote kavandatud kõlblikkusaja kohta. Esitatakse andmed, mis kinnitavad kasutamiskõlblikuks muudetud ravimi kavandatud kõlblikkusaega.

6) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kasutamisspetsifikatsioon.

7) Kui valmistoode võib anda lagunemisprodukte, peab taotleja need produktid nimetama ning märkima nende puhul kasutatud määramis- ja katsemenetlused.

8) Kombineeritud toodete alusel saadud stabiilsusandmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul, kui seda on piisavalt põhjendatud.

9) Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust. Teave säilitusainete efektiivsuse kohta teistes sama tootja sarnastes bioloogilistes veterinaarravimites võib olla piisav.

IIIa.2H. **Muu teave**

Toimikusse võib lisada alajagudes IIIa.2–IIIa.2G nimetamata teabe bioloogilise veterinaarravimi kvaliteedi kohta.

IIIa.3. ***3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamise testid)***

1) Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

a) uuringukava koopia (protokoll);

b) vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;

c) kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;

d) testimissüsteemi kirjeldus ja põhjendus;

e) saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;

f) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;

g) tulemuste arutelu, esitades märkused täheldatud ja mittetäheldatud toime tasemete ning mis tahes ebatavaliste tulemuste kohta;

h) labori nimi;

i) uuringu juhi nimi;

j) allkiri ja kuupäev;

k) uuringu tegemise koht ja ajavahemik;

l) lühendite ja koodide selgitus, olenemata sellest, kas need on rahvusvaheliselt tunnustatud või mitte;

m) matemaatiliste ja statistiliste menetluste kirjeldus.

2) Avaldatud uuringud võib vastu võtta, kui need sisaldavad piisavalt andmeid ja üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist. Uurimismeetodeid kirjeldatakse kordamist võimaldava üksikasjalikkusega ning uurija tõendab nende kehtivust. Kokkuvõtteid uuringutest, mille kohta ei ole kättesaadavad üksikasjalikud aruanded, ei ole vastuvõetavad dokumendid. Et täita teatavad ohutusnõuded, võib viidata EPMARile, kui ainet on varem hinnatud ravimijääkide piirnormi määramiseks. Kui viidatakse EPMARitele, ei ole vaja esitada uuringuid, mida on juba hinnatud jääkide piirnormide hindamise osana; esitada tuleb ainult uued uuringud, mis ei ole ravimijääkide piirnormide hindamiseks kättesaadavad. Kui kokkupuuteviis (näiteks kasutajal) ei ole sama, mida kasutatakse vastavalt määrusele (EL) 2018/78, võib olla vaja teha uusi uuringuid.

IIIa.3A. **Ohutustestid**

1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:

a) veterinaarravimi võimalik mürgisus ning igasugune ohtlik või soovimatu toime sihtliigile, mis võib tekkida kavandatud kasutustingimustes;

b) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;

c) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

2) Mõnel juhul on vaja testida lähteainet metaboliitide suhtes, kui asjaomased jäägid sisaldavad metaboliite.

3) Abiainet, mida kasutatakse veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, käsitletakse toimeainena.

4) Käsitletakse kõiki alajaos IIIa.3A loetletud punkte. Sõltuvalt toote laadist ei pruugi teatavad punktid olla asjakohased ja põhjendatud juhul võib uuringud ära jätta.

IIIa.3A1. **Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine:**

a) rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN);

b) rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (International Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus;

c) Chemical Abstract Service'i antud number;

d) terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus;

e) sünonüümid ja lühendid;

f) struktuurivalem;

g) molekulivalem;

h) molekulmass;

i) lisandite hulk;

j) lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;

k) füüsikaliste omaduste kirjeldus;

l) lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril;

m) valguse murdumine, optiline pöörang jne;

n) ravimi täpne koostis.

IIIa.3A2. **Farmakoloogia**

1) Veterinaarravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleb lisada sihtloomaliikidel ja asjakohasel juhul muudel kui sihtloomaliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud. Vajaduse korral võib esitada ristviited toimiku 4. osas esitatud uuringutele.

2) Farmakoloogilised uuringud võivad abiks olla ka toksikoloogiliste nähtuste mõistmisel. Kui veterinaarravimi farmakoloogiline toime ilmneb ilma mürgistusreaktsioonita või dooside puhul, mis on mürgistuse tekkimiseks liiga väikesed, võetakse kõnealune farmakoloogiline toime veterinaarravimi ohutuse hindamisel arvesse.

3) Ohutusdokumendid peavad alati sisaldama katseloomadel tehtud farmakoloogiliste uuringute üksikasjalikke andmeid ning sihtlooma kliinilistes uuringutes kogutud asjakohast teavet.

IIIa.3A2.1. **Farmakodünaamika**

Esitatakse teave toimeaine(te) toimimismehhanismide kohta ning samuti teave esmaste ja teiseste farmakodünaamiliste mõjude kohta, et aidata mõista mis tahes kõrvaltoimeid loomuuringutes. Üksikasjalikud andmed ravitoimega seotud farmakodünaamiliste omaduste kohta esitatakse toimiku 4A osas.

IIIa.3A2.2. **Farmakokineetika**

Esitatakse andmed toimeaine ja selle metaboliitide säilimise kohta katseloomades; kõnealused andmed hõlmavad imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist. Andmed on seotud doosi/toime alaste tähelepanekutega farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes eesmärgiga määrata kindlaks piisav kokkupuude.

IIIa.3A3. **Toksikoloogia**

1) Toksikoloogiat käsitlevate dokumentide puhul järgitakse ameti avaldatud suuniseid üldise lähenemisviisi kohta testimisel ning suuniseid eriuuringute tegemiseks. Need suunised hõlmavad toksikoloogilisi andmeid, mis on vajalikud kasutajate ohutuse kindlakstegemiseks ning sihtloomadele ja keskkonnale avalduva kahjuliku mõju hindamiseks.

2) Mürgisuse uuringud tehakse toimeaine(te)ga, mitte valmistoodetega, kui ei ole konkreetselt nõutud teisiti.

3) Loomkatsed viiakse läbi katseloomade väljakujunenud liinidega, mille kohta on (eelistatavalt) olemas varasemad andmed.

IIIa.3A3.1. **Ühekordse doosi mürgisus**

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

a) akuutse üledoosi võimalikku toimet sihtliigile;

b) ettekavatsemata manustamise võimalikku mõju inimesele;

c) doose, mida võib otstarbekohaselt kasutada kordusdoosi mürgisuse uurimisel.

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute põhjal selguvad aine ägeda toksilisuse nähud ning nende ilmnemise ja taandumise ajavahemik.

Tehtavad uuringud valitakse eesmärgiga anda teavet kasutaja ohutuse kohta, näiteks kui võib eeldada veterinaarravimi kasutaja olulist kokkupuudet sissehingamise teel või naha kaudu, uuritakse vastavaid kokkupuuteviise.

IIIa.3A3.2. **Kordusdoosi mürgisus**

Kordusdoosi mürgisuse testid on mõeldud füsioloogiliste ja/või patoloogiliste muutuste väljaselgitamiseks, mis tekivad toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduval kontrollitud manustamisel, ning kõnealuste muutuste ning dooside vahelise seose kindlaksmääramiseks.

Tavaliselt piisab kordusdoosi mürgisuse uuringust ühel katseloomaliigil. Kõnealust uuringut võib asendada sihtloomal tehtud uuring. Manustamissagedus ja -tee ning uuringu pikkus tuleb valida vastavalt kavandatud kliinilistele kasutustingimustele ja/või kasutaja kokkupuutele. Taotleja peab uuringute ulatust ja pikkust ning dooside valikut põhjendama.

IIIa.3A3.3. **Taluvus sihtloomaliigi puhul**

Kõigi alajao IIIa.4A4 (sihtloomade ohutus) nõuete kohaselt tavaliselt lõpliku koostisega tehtud uuringute ajal sihtliigil täheldatud taluvushäirete kohta esitatakse kokkuvõte. Tuleb märkida asjaomane uuring, doos, mille puhul taluvushäire ilmnes, ning asjaomane liik ja tõug. Andmed tuleb esitada ka kõigi ootamatute füsioloogiliste muutuste kohta. Toimiku 4. osasse lisatakse täielikud aruanded kõnealuste uuringute kohta.

IIIa.3A3.4. **Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus**

1) Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

Aretusloomadel kasutamiseks ettenähtud toodete puhul tuleb esitada veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunise GL43 kohased paljunemisvõime ohutusuuringud. Kasutajale avalduva mõju hindamiseks ei eeldata katseloomade paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uuringuid.

2) Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

Sihtloomaliigile avalduva mõju hindamiseks ei nõuta arengut mõjutava mürgisuse uuringuid toodete puhul, mis on ette nähtud kasutamiseks üksnes muudel kui aretusloomadel. Muude toodete puhul tehakse arengut mõjutava mürgisuse uuring vähemalt ühel liigil, mis võib olla sihtliik.

Kõikidel juhtudel, kui võib eeldada kasutaja märkimisväärset kokkupuudet, tehakse kasutajaohutuse hindamiseks arengut mõjutava mürgisuse standardtestid, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL32 ja OECD suuniste kohased testid).

IIIa.3A3.5. **Genotoksilisus**

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse võimaliku genotoksilise mõju testid eesmärgiga selgitada välja muutused, mida aine võib raku geneetilises materjalis põhjustada. Genotoksilisuse suhtes tuleb uurida kõiki aineid, mida kavatsetakse esimest korda lisada veterinaarravimisse.

Toimeaine(te)l tehakse tavaliselt seeria genotoksilisuse standardteste, mis vastavad kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL23 ja OECD suuniste kohased testid).

IIIa.3A3.6. **Kantserogeensus**

Kantserogeensustesti vajalikkuse üle otsustamisel võetakse arvesse genotoksilisuse testide tulemusi, struktuuri ja toime suhet ning kordusdoositestide järeldusi, mis võivad viidata hüper- või neoplastilistele muudatustele.

Võetakse arvesse mürgisusmehhanismi teadaolevat liigispetsiifilisust ning samuti erinevusi katseliikide, sihtloomaliikide ja inimeste ainevahetuses.

Kantserogeensustestid viiakse läbi vastavalt kehtestatud suunistel põhinevatele standardtestidele (sealhulgas VICH suunise GL28 ja OECD suuniste kohased testid).

IIIa.3A3.7. **Erandid**

Paikseks kasutamiseks mõeldud veterinaarravimi puhul uuritakse süsteemset imendumist sihtloomaliigil. Kui tõendatakse, et süsteemne imendumine ei ole märkimisväärne, võib kordusdoosi mürgisuse testid, arengut mõjutava mürgisuse testid ja kantserogeensustestid tegemata jätta, välja arvatud juhul, kui:

a) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse veterinaarravimit suukaudselt, või

b) kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et kasutajal on veterinaarravimiga suukaudne kokkupuude.

IIIa.3A4. **Muud nõuded**

IIIa.3A4.1. **Eriuuringud**

Teatavate ainerühmade puhul või kui korduvdoosi uuringute käigus täheldatud toime loomadele hõlmab muutusi, mis osutavad näiteks immunogeensusele, immuuntoksilisusele, neurotoksilisusele või endokrinoloogilistele funktsioonihäiretele, on nõutavad lisatestid, näiteks ülitundlikkuse uuringud või viivistoimega neurotoksilisuse testid. Ravimi olemusest sõltuvalt võib olla vaja teha lisauuringuid, et hinnata toksilist toimet põhjustavat mehhanismi või ärrituse tekkimise võimalikkust.

Kui toote puhul võib esineda kokkupuudet naha ja silmadega, tuleb esitada ärritus- ja ülitundlikkusuuringud. Need uuringud tehakse tavaliselt lõpliku koostisega.

Selliste uuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest ja kehtestatud suunistest.

IIIa.3A4.2. **Mõju inimestele**

Esitatakse teave veterinaarravimi farmakoloogiliste toimeainete kasutamise kohta ravimitena inimeste ravimisel; sellisel juhul koostatakse avaldatud uuringutest kokkuvõte kõigi inimestel avalduvate mõjude (sh kõrvaltoimete) ning nende põhjuste kohta ulatuses, mis võib olla oluline veterinaarravimi ohutuse hindamisel; kui veterinaarravimite komponente ei kasutata või enam ei kasutata inimeste ravimisel ohutusega seotud põhjustel, tuleb esitada need põhjused.

IIIa.3A4.3. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht inimestele**

Selles punktis nimetatud andmenõuded on seotud antibakteriaalsete ainetega ega pruugi olla kohaldatavad muud liiki antimikroobikumidele (nagu viirusevastased, seenevastased ja algloomavastased ained); muude kui antibakteriaalsete ainete puhul, millele mikroobid on tõendatult resistentsed, võib asjakohasel juhul järgida samu nõudeid.

Vajalikud on andmed inimeste tervist mõjutavate ja veterinaarravimite kasutamisega seostatavate resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on sellise resistentsuse arenemise ja valikumehhanism eriti oluline. Vajaduse korral tuleb esitada meetmed, mille eesmärk on piirata resistentsuse tekkimist veterinaarravimi kavatsetud kasutamisest.

Sihtloomadel ravimi kliinilise kasutuse seisukohast tähtsaid resistentsusandmeid käsitletakse kooskõlas alajaoga IIIa.4A2. Vajaduse korral esitatakse ristviited alajaos IIIa.4A2 sätestatud andmetele.

1) Toiduloomade puhul käsitletakse riskihindamises järgmist:

a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega (zoonootilised ja/või kommensaalsed bakterid) ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel (ohu kindlakstegemine);

b) asjaomase veterinaarravimi kasutamisest sihtloomaliigile tuleneva kindlakstehtud ohu või ohtude keskkonda sattumise tõenäosus;

c) tõenäosus, et inimesed puutuvad kindlakstehtud ohu või ohtudega kokku toidu kaudu või otsese kokkupuute kaudu, ja selle tagajärjed (kahjulik tervisemõju) inimeste tervisele. Suunised on esitatud VICH suunises GL27 ja ELi suunistes.

2) Lemmikloomade puhul hõlmab inimeste tervisele või rahvatervisele avalduva ohu hindamine järgmist:

a) selliste resistentsete bakterite või resistentsuse determinantide kindlakstegemine, mida võib seostada inimeste haigustega ja mis valitakse mikroobivastase veterinaarravimi sihtloomadel kasutamise teel;

b) hinnang sihtloomaliigi zoonootiliste ja kommensaalsete bakteritega kokkupuutumisele, lähtudes asjaomase veterinaarravimi kasutustingimustest;

c) hinnang inimeste hilisema kokkupuute kohta mikroobide resistentsusega ja selle tagajärjed inimeste tervisele.

3) Käsitletakse resistentsust keskkonnas.

IIIa.3A5. **Kasutajate ohutus**

Kasutajaohutuse jaos hinnatakse alajagudes IIIa.3A–IIIa.3A4 nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt veterinaarravimite komitee (CVMP) suunistele.

IIIa.3A6. **Keskkonnariski hindamine**

IIIa.3A6.1. **Selliste veterinaarravimite keskkonnariski hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest**

1) Keskkonnariski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.

2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning sellise kokkupuutega seotud riski ulatus, võttes arvesse eelkõige järgmist:

a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisviisi;

b) manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,

c) ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist ravitavate loomade kaudu; nende püsivust eritistes;

d) kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamist.

3) Teises etapis tehakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega edasised eriuuringud seoses ravimi säilimise ja mõjuga konkreetsetes ökosüsteemides. Uuritakse ravimi keskkonnaga kokkupuute ulatust ning asjaomase aine või asjaomaste ainete füüsikalis-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omadustega, sealhulgas tuvastatud riski puhul metaboliitidega, seotud olemasolevaid andmeid, mis on saadud muude käesoleva määruse alusel nõutud uuringute ja testide põhjal.

Toiduloomaliikidele ettenähtud toodete puhul liigitatakse püsivad, bioakumuleeruvad ja toksilised ained (PBT-ained) või väga püsivad ja väga bioakumuleeruvad ained (vPvB-ained) REACH-määruse XIII lisa kriteeriumide kohaselt ning neid hinnatakse vastavalt ameti avaldatud veterinaarravimites kasutatavate ainete PBT- ja vPvB-hindamise suunistele.

IIIa.3A6.2. **Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnariski hindamine**

1) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artiklis 2 ja C osas nõutud dokumendid.

2) Võimalikku kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale, mis võib ilmneda geeniülekandega GMOdelt teistele organismidele või tuleneda geneetilisest muundamisest, hinnatakse iga juhtumi puhul eraldi. Sellise keskkonnaohu hindamise eesmärk on teha kindlaks ja hinnata GMO võimalikku otsest ja kaudset, kohest või hilisemat kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimedele ja loomadele) ning see viiakse läbi kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisa põhimõtetega.

IIIa.3B. **Jääkide tuvastamise testid**

1) Käesolevas punktis kohaldatakse määruse (EÜ) nr 470/2009 mõisteid.

2) Ravi saanud loomadelt pärit söödavatest kudedest või munadest, piimast ja meest (asjakohasel juhul vahast) jääkide kadumise uurimise eesmärk on kindlaks määrata, millistel tingimustel ja mil määral võivad jäägid neilt loomadelt saadud toiduainetes säilida. Lisaks võimaldavad uuringud kindlaks määrata keeluajad.

3) Toiduloomadel kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul peavad jääkide esinemise kohta koostatud dokumendid näitama:

a) kui suures ulatuses ning kui kaua veterinaarravimi jäägid või metaboliidid püsivad ravimit saanud loomalt pärit söödavates kudedes või selliselt loomalt saadud piimas, munades ja/või mees (asjakohasel juhul vahas);

b) võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat riski tarbija tervisele;

c) et jääkide kadumise uurimisel kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et anda piisavat kinnitust, et jääkide kohta esitatud andmed on sobivaks aluseks keeluaja määramisel.

IIIa.3B1. **Toote identifitseerimine**

Esitatakse testimisel kasutatava(te) veterinaarravimi(te) andmed, sealhulgas:

a) koostis;

b) asjaomase partii või asjaomaste partiide füüsikalise ja keemilise (tõhususe ja puhtuse) testi tulemused;

c) partii identifitseerimine.

IIIa.3B2. **Jääkide kadumine**

1) Uuringud, mille käigus mõõdetakse jääkide kadumist sihtlooma kudedest pärast veterinaarravimi viimast manustamist, võimaldavad kindlaks määrata keeluajad, et tagada, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikuks osutuda.

2) Esitatakse veterinaarravimi komponentide jääkide piirnormi praegune staatus asjaomasel sihtliigil.

3) Olemasolevate jääkide normid mõõdetakse piisaval arvul ajahetkedel pärast veterinaarravimi lõpliku doosi manustamist katseloomadele. Imetajate ja lindudega tehtavad uuringud viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL48 ja muudele asjakohastele suunistele. Mees jääkide tuvastamise uuringud tehakse vastavalt VICH suunisele GL56 ja uuringud jääkide kadumise kohta veeloomaliikidest vastavalt VICH suunisele GL57.

4) Hindamise põhjal käsitletakse kavandatud keeluaja põhjendust.

IIIa.3B3. **Jääkide tuvastamise analüüsimeetod**

1) Jääkide kadumise uuring (uuringud), analüüsimeetod(id) ja selle (nende) valideerimine viiakse läbi vastavalt VICH suunisele GL49.

2) Kavandatava analüüsimeetodi sobivuse hindamisel lähtutakse teaduslike ja tehniliste teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

IIIa.4. ***4. OSA: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)***

IIIa.4A. **Prekliinilised uuringud**

Prekliiniliste uuringute eesmärk on uurida ravimi ohutust ja efektiivsust sihtloomadel ning teha kindlaks ravimi farmakoloogiline toime, farmakokineetilised omadused, doos ja dooside intervall, resistentsus (kui see on asjakohane) ja sihtlooma taluvus.

IIIa.4A1. **Farmakoloogia**

IIIa.4A1.1. **Farmakodünaamika**

1) Iseloomustatakse veterinaarravimis sisalduva(te) toimeaine(te) farmakodünaamilisi toimeid.

2) Igakülgselt kirjeldatakse toimeviisi ja farmakoloogilisi toimeid, millel soovitatud praktiline rakendus põhineb, kaasa arvatud teiseseid toimeid (kui neid on). Üldiselt uuritakse mõju peamistele kehalistele funktsioonidele. Tulemused väljendatakse kvantitatiivselt (kasutatakse näiteks doosi/toime, aja/toime kõveraid jne) ning võimaluse korral võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud. Kui täheldatakse toimeaine suuremat aktiivsust, siis näidatakse ära vahe ning tõendatakse selle statistilist olulisust.

3) Uuritakse ravimite muude omaduste (näiteks manustamistee või koostise) mõju toimeaine farmakoloogilisele toimele.

4) Kui uurimismeetodid ei vasta standardmenetlustele, kirjeldatakse neid kordamist ja nende kehtivust tõendada võimaldava üksikasjalikkusega. Uurimistulemused esitatakse selgesti ja arusaadavalt ning esitatakse statistiliste võrdluste tulemus.

5) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral uuritakse ka aine korduvast manustamisest tulenevate reaktsioonide kvantitatiivseid muutusi.

IIIa.4A1.2. **Farmakokineetika**

1) Toimeaine farmakokineetilisi põhiandmeid nõutakse, et hinnata veterinaarravimi ohutust ja efektiivsust sihtliigi loomadel, eriti kui tegemist on uue aine või koostisega.

2) Sihtloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada nelja peamisse valdkonda:

   a) koostises sisalduva toimeaine farmakokineetiliste põhiomaduste (nagu imendumine, jaotumine, ainevahetus ja eritumine) kirjeldus;

   b) doseeringu, plasmas ja kudedes tekkiva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vaheliste seoste uurimine;

   c) vajaduse korral erinevate sihtliikide vaheliste farmakokineetiliste parameetrite võrdlemine ja selliste võimalike liigierinevuste uurimine, millel on mõju sihtlooma ohutusele ja veterinaarravimi efektiivsusele;

   d) vajaduse korral biosaadavuse võrdlemine, et toetada eri toodete, ravimvormide, toimeainekoguste või manustamisteede ohutus- ja efektiivsusteabe seostamist, või valmistamises või koostises, sealhulgas katse- ja lõplikus koostises toimunud muutuste mõju võrdlemine.

3) Sihtloomaliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja farmakodünaamiliste uuringute täiendamiseks, et toetada ohutute ja toimivate doseerimisskeemide koostamist (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne). Farmakokineetiliste lisauuringute tegemine võib olla nõutav doseerimisskeemide koostamiseks vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele.

4) Kui toimiku 3. osas on esitatud farmakokineetilised uuringud, võib teha ristviite sellistele uuringutele.

5) Püsikombinatsioonide kohta vt IV jagu.

IIIa.4A2. **Resistentsuse teke ja sellega seotud oht loomadele**

1) Asjaomaste bioloogiliste veterinaarravimite (nt mikroobi- ja parasiidivastase toimega ained) puhul esitatakse teave hetkeresistentsuse kohta (kui see on asjakohane) ja kliiniliselt olulise resistentsuse võimaliku tekke kohta sihtloomaliigil kavandatud näidustuse korral. Võimaluse korral esitatakse teave resistentsusmehhanismi(de), resistentsuse molekulaarse geneetilise baasi ja resistentsuse determinantide ülekandekiiruse kohta. Vajaduse korral esitatakse teave kaas- ja ristresistentsuse kohta. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks kliiniliselt olulistes organismides.

2) Inimestele avalduvate riskide seisukohast tähtsat resistentsust käsitletakse toimiku 3. osas. Kui see on asjakohane, tehakse ristviide toimiku 3. osas esitatud andmetele.

IIIa.4A3. **Doosi määramine ja kinnitamine**

1) Esitatakse asjakohased andmed, mis põhjendavad kavandatud doosi, dooside intervalli, ravi kestust ja kordusravi intervalli.

2) Välitingimustes tehtavate uuringute puhul esitatakse kliinilistes uuringutes esitatud asjakohane teave.

IIIa.4A4. **Sihtloomaliigi ravimitaluvus**

1) Veterinaarravimi lokaalset ja süsteemset taluvust uuritakse sihtloomaliikidel. Sihtloomade ohutuse uuringute eesmärk on iseloomustada talumatuse märke ja määrata kindlaks täpne ohutusvaru, kasutades soovitatud manustamisteed või -teid. Eesmärgi võib saavutada, suurendades doosi ja/või ravi kestust.

2) Uuringuaruanne (aruanded) sisaldab üksikasjalikke andmeid kõikide oodatavate farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete kohta. Sihtloomade ohutuse uuringud viiakse läbi kooskõlas VICH ja ameti avaldatud asjakohaste suunistega. Sihtliikide ohutuse teavet võib saada ka muudest prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest koos avaldatud kirjandusest pärineva asjakohase teabega.

IIIa.4B. **Kliinilised uuringud**

IIIa.4B1. **Üldpõhimõtted**

1) Kliiniliste uuringute kavandamisel, tegemisel ja nendest teatamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse VICH ja ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Väljaspool liitu läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmeid võib müügiloa taotluse hindamisel võtta arvesse üksnes juhul, kui andmed esindavad piisavalt liidu olukorda.

2) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kinnitatakse eksperimentaaluuringute, näiteks proovi- või katseuuringute andmeid või muude kui eksperimentaaluuringute tulemusi tavalistes välitingimustes hangitud andmetega.

3) Kliiniliste uuringute eesmärk on uurida välitingimustes veterinaarravimi ohutust sihtloomadele ja ravimi efektiivsust loomakasvatuse tavatingimustes ja/või hea veterinaartava osana. Need tõendavad veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist ettenähtud sihtliigile, kasutades soovitatud doseerimisskeemi ja soovitatud manustamisteed või -teid. Uuringu struktuuri eesmärk on toetada näidustusi ja võtta arvesse vastunäidustusi vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamisjuhised ning ravimi võimalikke kõrvaltoimeid.

4) Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt. Liidu veterinaarsetes kliinilistes uuringutes kasutamiseks ettenähtud koostise puhul on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutamatult sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes kliinilistes uuringutes“.

5) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrdlevad kliinilised uuringud). Uue tootega saadud efektiivsustulemusi võrreldakse efektiivsustulemustega sihtloomaliigil, kellele on manustatud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)el kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või platseebomõjuga või ravi puudumisega. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.

6) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse kliiniliste uuringute plaani koostamisel, analüüsimisel ja hindamisel kehtestatud statistilisi põhimõtteid kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

IIIa.4B2. **Dokumendid**

Ravimi efektiivsuse toimik sisaldab kõiki prekliinilisi ja kliinilisi dokumente, mis on veterinaarravimi jaoks nii soodsad kui ka ebasoodsad, et võimaldada anda objektiivne üldhinnang toote kasu ja riski vahelisele tasakaalule.

IIIa.4B2.1. **Prekliiniliste uuringute tulemused**

Võimaluse korral esitatakse järgmiste testide tulemused:

a) testid, mis tõendavad farmakoloogilist toimet;

b) testid, mis tõendavad ravitoime aluseks olevaid farmakodünaamilisi mehhanisme;

c) testid, mis tõendavad põhilist farmakokineetilist profiili;

d) testid, mis tõendavad ohutust sihtloomaliigi jaoks;

e) testid, millega määratakse kindlaks ja kinnitatakse doos (sealhulgas dooside intervall, ravi kestus ja kordusravi intervall);

f) vajaduse korral resistentsustestid ja -uuringud.

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleb üksikasjalikult kirjeldada. Peale selle esitatakse kõigis prekliiniliste uuringute aruannetes järgmised üksikasjad:

a) kokkuvõte;

b) uuringuprotokoll;

c) üksikasjalik eesmärkide, ülesehituse ja läbiviimise kirjeldus, mis hõlmab kasutatud meetodeid, seadmeid ja materjale, andmeid loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistust, doosi, manustamisteed ja -skeemi;

d) tulemuste statistiline analüüs;

e) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta.

Kõnealuste andmete puudumist tuleb põhjendada.

IIIa.4B2.2. **Kliiniliste uuringute tulemused**

Uurijad esitavad iga üksikisendi raviandmed eraldi andmelehtedel ning isendite rühma raviandmed ühistel andmelehtedel.

Müügiloa hoidja võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et algdokumente, millele esitatud andmed tuginevad, säilitatakse vähemalt viis aastat pärast veterinaarravimi müügiloa lõppemist.

Kõigil kliinilistel uuringutel tehtud vaatlustest ning nende tulemustest koostatakse lühikokkuvõte, milles esitatakse eelkõige:

a) kas üksikult või rühmana ravitud kontroll- ja katseloomade arv liikide, tõugude või liinide, vanuse ja soo kaupa;

b) enne uuringu lõppu kõrvaldatud loomade arv ning sellise kõrvaldamise põhjused;

c) kontrollrühma loomade puhul see, kas loomad:

i) ei ole ravimit saanud;

ii) on saanud platseebot;

iii) on saanud muud veterinaarravimit, mis on liidus müügiloa saanud, mis on tõendatult piisavalt efektiivne ja on heaks kiidetud kavandatud näidustus(t)e jaoks kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või

iv) on saanud uuritavat toimeainet eri koostisena või eri manustamistee kaudu;

d) vaatlemisel täheldatud kõrvaltoimete sagedus;

e) vajaduse korral vaatlustulemused loomade talitlusvõimele avalduva mõju kohta;

f) andmed katseloomade kohta, kelle risk on suurem vanuse, pidamis- või söötmisviisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb eriliselt arvesse võtta;

g) tulemuste statistiline analüüs.

Uuringu juht koostab üldised järeldused veterinaarravimi efektiivsuse ja sihtloomade ohutuse kohta kavandatud kasutustingimustes ning esitab kogu teabe seoses näidustuste ja vastunäidustustega, dooside ja ravi kestusega ning vajaduse korral tähelepanekud seoses ravimi ja muude veterinaarravimite või söödalisandite vastastikuse mõjuga ning ravimise ajal võetavate ettevaatusabinõudega, samuti üledoseerimise kliinilised nähud.

IIIb JAGU

NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE

Artikli 4 punktis 5 määratletud immunoloogilistele veterinaarravimitele kohaldatakse järgmisi nõudeid, kui IV jaos ei ole sätestatud teisiti.

IIIb.1. ***1. osa: toimiku kokkuvõte***

Vt I jagu.

IIIb.2. ***2. osa: kvaliteeti käsitlevad dokumendid (füüsikalis-keemiline, bioloogiline ja mikrobioloogiline teave)***

IIIb.2.A. **Toote kirjeldus**

IIIb.2A1. **Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

1) Immunoloogilise veterinaarravimi kõigi komponentide kvalitatiivse koostise all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab järgmist:

a) toimeaine(d);

b) vaktsiiniabiainete komponendid;

c) muude abiainete komponendi(d), olenemata nende laadist ja kasutatud kogusest, sealhulgas säilitusained, stabilisaatorid, värvained, lõhna- ja maitseained, märgistusained jne;

d) kaasasolevad taastuslahustid.

2) Kõnealustele punkti 1 andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed esmapakendi ja kui see on asjakohane, siis ka välispakendi kohta ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning immunoloogilise veterinaarravimi kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa. Kui immunoloogilise veterinaarravimiga ei anta kasutamis- või manustamisvahendit kaasa, lisatakse selle kohta vajaduse korral asjakohane teave toote hindamise eesmärgil.

3) Olenemata artikli 8 muude sätete kohaldamisest, tähendab immunoloogiliste veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“:

a) Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealuses monograafias olevat põhinimetust, mille kasutamine on kohustuslik kõigi nende ainete puhul, koos viitega asjaomasele farmakopöale;

b) muude ainete puhul WHO soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasneda teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed;

c) värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 2009/35/EÜ.

4) Immunoloogilise veterinaarravimi toimeainete kvantitatiivse koostise esitamisel on vaja võimaluse korral märkida organismide arv, spetsiifilise valgu sisaldus, mass, rahvusvaheliste ühikute (RÜ) arv või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosiühikute või ruumala kohta ning vakstiiniabiainete ja abiainete komponentide puhul nendest igaühe mass või ruumala, võttes nõuetekohaselt arvesse alajaos IIb.2B esitatud andmeid.

5) Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda.

6) Bioloogilise aktiivsuse ühikud, mille kohta ei ole avaldatud andmeid, väljendatakse viisil, mis annab ühest teavet koostisosade toime kohta, näiteks esitades valmistoote tiitri või tõhususuuringuga kindlaksmääratud koguse.

7) Koostis esitatakse miinimumkogustena ja vajaduse korral maksimumkogustena.

IIIb.2A2. **Tootearendus**

1) Esitatakse selgitus, mis sisaldab muu hulgas järgmist:

a) koostise ja koostisosade valik, eelkõige seoses nende kavandatud funktsioonide ja vastavate kontsentratsioonidega;

b) põhjendus säilitusaine koostisesse lisamise kohta;

c) esmapakend ning valmistoote säilitamiseks ja kasutamiseks kasutatava pakendi ja selle sulgemissüsteemi sobivus. Uuring valmistoote ja esmapakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise koosmõju riski peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega;

d) võimalik muu pakend ja vajaduse korral välispakend;

e) kavandatavad pakendi suurused seoses kavandatava manustamistee, annustamise ja sihtliikidega;

f) koostisesse liias lisatud koostisainete kogused, et tagada minimaalne tõhusus/antigeenisisaldus kõlblikkusaja lõpus, koos põhjendusega;

g) toimeaine ja valmistoote valmistamisprotsessi valik;

h) arutlus kliinilistes uuringutes kasutatavate partiide valmistamiseks kasutatud valmistamisprotsessi(de) ja müügiloa taotluses kirjeldatud protsessi vaheliste erinevuste kohta;

i) kui valmistootega soovitatakse kasutada sobivustesti (nt diagnostilist testi), tuleb esitada testi kohta asjakohane teave.

2) Selgitusele lisatakse tootearendust käsitlevad teaduslikud andmed.

IIIb.2B. **Valmistamisviisi kirjeldus**

1) Müügiloa taotlusele artikli 8 kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav kirjeldus kasutatavate toimingute laadist ja sealhulgas tuvastataks tootmisprotsessi põhietapid.

2) Valmistamisprotsessi kirjeldus peab sisaldama vähemalt järgmist:

a) valmistamise eri etapid (kaasa arvatud antigeeni tootmine ja puhastusmenetlused), millega kaasneb protsessi vooskeem, et oleks võimalik hinnata valmistamismenetluse reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist,

b) pideva tootmise korral kõik andmed valmistoote partiide ühetaolisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta; esitatakse teave selle kohta, kuidas partii on määratletud, ja kavandatava(te) kaubapartii(de) suurus(t)e kohta;

c) loetelu kõikide kasutatud ainete kohta vastavates etappides, hõlmates ained, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada;

d) andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, sealhulgas representatiivse tootepartii näide;

e) valmistamise käigus tehtavate kontrolltestide loetelu, sealhulgas teave selle kohta, millises valmistamisetapis neid tehakse;

f) kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmamata steriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

3) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kirjeldatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatavate kontrollimeetodite valideerimist, see dokumenteeritakse ja esitatakse tulemused. Tõendatakse tootmisprotsessi põhietappide ja kogu tootmisprotsessi valideerimist ning esitatakse tulemused kolme järjestikuse partii kohta, mis on toodetud kirjeldatud meetodit kasutades.

IIIb.2C. **Lähteainete tootmine ja kontrollimine**

1) Käesolevas alajaos tähendab mõiste „lähteained“ kõiki immunoloogilise veterinaarravimi tootmisel kasutatud komponente.

2) Müügilolevaid kasutusvalmis vaktsiiniabiainete süsteeme, mis on märgistatud kaubamärgiga, ning mitmest komponendist koosneva toimeaine tootmiseks kasutatavaid kasvukeskkondi käsitatakse ühe lähteainena. Siiski esitatakse kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis sellises ulatuses, mida vastutavad asutused peavad vajalikuks valmistoote kvaliteedi puhul, ning sellest tulenevad mis tahes riskid.

3) Kui kasvukeskkondade või vaktsiiniabiainete süsteemide valmistamiseks kasutatakse loomse päritoluga materjali, tuleb lisada kasutatud loomaliigid ja -koed ning tõendada vastavust Euroopa farmakopöa asjakohastele monograafiatele, sealhulgas üldmonograafiatele ja üldpeatükkidele.

4) Taotleja esitab dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisega ja veterinaarravimi valmistamisega seotud lähteained, sealhulgas seemnematerjal, rakuliinid, seerumipartiid ja muu loomse päritoluga materjal vastavad loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste (*Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*) nõuetele ning Euroopa farmakopöa vastava monograafia nõuetele. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.

5) Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja partiis kasutatud kõigi komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta ning see esitatakse käesoleva alajao nõuete kohaselt.

6) Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.

7) Värvaine peab igal juhul vastama direktiivi 2009/35/EÜ nõuetele.

8) Antibiootikumide kasutamine tootmise ajal ja säilitusainete lisamine valmistoote koostisesse peab olema põhjendatud ja kooskõlas Euroopa farmakopöaga.

9) Uute abiainete puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse liidus veterinaarravimis esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos ristviidetega aluseks olevatele ohutusalastele kliinilistele ja mitte-kliinilistele andmetele. Värvainete puhul loetakse piisavaks alajao II.2C2 punktides 3 ja 4 esitatud vastavusdeklaratsioonid.

IIIb.2C1. **Farmakopöades loetletud lähteained**

1) Põhjendatud asjakohaste vastuväidete puudumise korral kohaldatakse Euroopa farmakopöa monograafiaid kõigi selles loetletud lähteainete suhtes.

2) Muude ainete osas võib iga liikmesriik oma territooriumil valmistatud ravimite suhtes nõuda oma riigi farmakopöa nõuete täitmist.

3) Analüüsimeetodite kirjelduse võib asendada täpse viitega asjaomasele farmakopöale.

4) Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad vastama müügiloa taotlusel märgitud testidele. Kui kasutatakse farmakopöades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuse farmakopöa kvaliteedinõuetele.

5) Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted võivad osutuda aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone. Oletatavast ebapiisavusest teatatakse kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele.

IIIb.2C2. **Farmakopöas loetlemata lähteained**

IIIb.2C2.1. **Bioloogilise päritoluga lähteained**

1) Kirjeldus esitatakse monograafiana.

2) Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine seemnepartii süsteemil ja määratletud rakuliinidel. Seerumitest koosnevate immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel tuleb esitada andmed tootjaloomade päritolu, üldise tervisliku seisundi ja immunoloogilise seisundi kohta ning kasutada kindlaksmääratud lähtematerjalisegu.

3) Lähteainete päritolu, sealhulgas geograafilist piirkonda, ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

4) Geneetiliselt muudetud lähteainete puhul peab olema lisatud üksikasjalik teave algselt kasutatud rakkude ja nende tüvede kohta, ekspressioonivektori ehitus (nimi, päritolu, replikoni funktsioon, promootori võimendaja ning teised regulaatorid), vektorisse sisestatud nukleiinhapete järjestuse kontroll, rakusisese plasmiidvektori nukleotiidne järjestus, kaastransfektsiooniks kasutatud plasmiidid, lisatud või eemaldatud geenid, lõpliku konstrukti ja ekspresseeritud geenide bioloogilised omadused, koopiate arv ja geneetiline stabiilsus.

5) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotluse kvaliteediosale ka direktiivi 2001/18/EÜ kohaselt nõutud dokumendid.

6) Seemnematerjali, sealhulgas rakuliine ja antiseerumi tootmiseks kasutatavat toorseerumit kontrollitakse identsuse suhtes ja tõendatakse võõrpäritolu ainete puudumist Euroopa farmakopöa kohaselt.

7) Andmed esitatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatud bioloogilise päritoluga ainete kohta. Teave hõlmab järgmist:

a) üksikasjalikud andmed ainete päritolu kohta,

b) kõigi kasutatud töötlemis-, puhastus- ja inaktiveerimismenetluste üksikasjad koos andmetega kõnealuste menetluste valideerimise ja tootmise ajal tehtud kontrollimiste kohta;

c) üksikasjalikud andmed kõigile ainepartiidele tehtud saastetesti kohta.

8) Kui avastatakse võõrpäritolu aineid või kahtlustatakse nende olemasolu, kõrvaldatakse vastav aine või töödeldakse seda valideeritud viisil, et vähendada olemasolu riski. Kui töötlemise järel avastatakse või kahtlustatakse võõrpäritolu aine olemasolu, kasutatakse vastavat materjali vaid juhul, kui toote edasine töötlemine tagab nende ainete kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise; võõrpäritolu ainete kõrvaldamist ja/või inaktiveerimist tõendatakse.

9) Rakuliinide kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatuna säilinud suurima tootmisel kasutatud passaažide arvuni.

10) Nõrgestatud elusvaktsiini puhul esitatakse kinnitus seemne nõrgestamisomaduste stabiilsuse kohta. Välja arvatud juhul, kui konkreetne omadus on seotud nõrgestamisega (nt geneetiline marker, termiline stabiilsus), saavutatakse see tavaliselt sihtloomaliigi virulentseks muutumise puudumisega.

11) Vajaduse korral esitatakse bioloogilise lähteaine või katsemenetlustes kasutatud reaktiivide proovid, et võimaldada pädeval asutusel korraldada ettenähtud kontrollteste.

IIIb.2C2.2. **Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained**

Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

a) lisaks alajao IIIb.2A1 punkti 3 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm;

b) lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis;

c) lähteaine ülesanne;

d) identifitseerimisviisid;

e) näidatakse kõik lähteaine säilitamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

IIIb.2D. **Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal**

1) Toimik peab sisaldama üksikasjalikke andmeid valmistamise vaheetappidel tehtud kontrolltestide kohta eesmärgiga kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele. Igale kontrolltestile määratakse spetsifikatsioonid ja kirjeldatakse analüüsimeetodid. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse valmistamisprotsessis kriitiliselt tähtsaks peetavate parameetritega seotud kontrolltestide valideerimine.

2) Inaktiveeritud või toksoid-vaktsiinide inaktiveeritust või detoksifitseeritust testitakse iga tootmistsükli ajal nii pea kui võimalik pärast inaktiveerimis- või detoksifitseerimismenetlust ja neutraliseerimise esinemisel pärast seda, kuid enne järgmist tootmisetappi.

3) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

IIIb.2E. **Valmistoote kontrolltestid**

1) Valmistoote analüüsimiseks tehtavate testide kirjeldus ja meetodid esitatakse kvaliteedihindamise eesmärgil piisavalt üksikasjalikult.

2) Kui on olemas asjakohased monograafiad ning kui kasutatakse muid katsemenetlusi ja piirnorme peale Euroopa farmakopöa monograafiasse või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiatesse kantute, tõendatakse, et kõnealuste monograafiate kohaselt testitud valmistoode vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud kvaliteedinõuetele. Müügiloa taotluses loetletakse iga valmistootepartii representatiivsete proovidega tehtud testid. Märgitakse pakkimata valmisvaktsiinil, mitte sellest moodustatud partiil või partiidel tehtud testide sagedus. Näidatakse valmistoote kvaliteedinõuded seeria vabastamisel ja neid põhjendatakse. Esitatakse valmistootega tehtud kontrolltestide valideerimine.

3) Esitatakse teave etalonaine kindlaksmääramise ja asendamise kohta. Kui kasutatud on rohkem kui üht etaloni, esitatakse kvalifitseerimise ajalugu, milles kirjeldatakse, kuidas säilitati eri etalonide vahelist seost.

4) Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

5) Kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL ning katsetes ja muul teaduslikul eesmärgil kasutatavate selgroogsete loomade kaitse Euroopa konventsiooniga viiakse testid läbi nii, et kasutatakse minimaalset arvu loomi ja põhjustatakse võimalikult vähe valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi. Võimaluse korral tuleb kasutada alternatiivset *in vitro* testi, kui tänu sellele saab vältida või vähendada loomade kasutamist või kannatusi.

6) Valmistoote üldised omadused

Kui kohaldatakse üldiste omaduste määramise teste, hõlmavad need välimust ning füüsikalisi või keemilisi teste, nagu juhtivustest, pH-test, viskoossuse test jne. Iga asjaomase omaduse puhul määrab taotleja spetsifikatsioonid ja asjakohased lubatud piirid.

7) Toimeaine(te) tuvastamine

Vajaduse korral tehakse spetsiaalne identifitseerimistest. Asjakohasel juhul võib identifitseerimistesti kombineerida partii tiitri või tõhususuuringuga.

8) Partii tiiter või tõhusus

Näitamaks, et igal partiil on ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks asjaomane tõhusus või tiiter, viiakse iga partii puhul läbi toimeaine kvantifitseerimine.

9) Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kontrollitakse valmistootel vaktsiiniabiaine ja selle komponentide kogust ja liiki.

10) Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste.

Säilitusainete puhul on kohustuslik ülem- ja alammäära test. Kõigi muude abiainekomponentide puhul, mis võivad tekitada kõrvaltoimet, on kohustuslik ülemmäära test.

11) Steriilsus- ja puhtustest

Parenteraalselt manustatavate toodete puhul tõendatakse võõrpäritolu ainete (bakterite, mükoplasma, seente ja asjakohasel juhul bakteriaalsete endotoksiinide) puudumist kooskõlas Euroopa farmakopöaga. Piisavalt põhjendatud juhtudel võib mittevedelate, mitte-parenteraalselt manustatavate toodete puhul olla steriilsustesti asemel lubatud vastavus maksimaalsele biokoormuse piirnormile.

Asjakohased testid võõrpäritolu ainetest või muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõendamiseks tehakse vastavalt immunoloogilise veterinaarravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele. Euroopa farmakopöas kirjeldatud võõrpäritolu ainete puudumise tõendamiseks kasutatakse riskipõhist lähenemisviisi.

12) Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

13) Täitemaht

Õige täitmismahu tõendamiseks tehakse asjakohased testid.

IIIb.2F. **Partiide ühetaolisus**

Et tagada tootepartiide kvaliteedi ühetaolisus ja tõendada vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse tavatootmisele vastava kolme järjestikuse partii täielik aruanne koos kõikide andmetega tootmise käigus ja valmistootel tehtud testide kohta. Kombineeritud toodete alusel saadud ühetaolisuse andmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul.

IIIb.2G. **Stabiilsustestid**

1) Stabiilsustestides uuritakse toimeaine ja valmistoote, sealhulgas vajaduse korral lahusti(te) stabiilsust.

2) Kirjeldatakse teste, mis tõendavad toimeaine ja valmistoote kavandatud kõlblikkusaega, soovitatavaid säilitamistingimusi ning spetsifikatsioone kõlblikkusaja lõpul. Kõnealused testid on alati reaalajalised.

Kui säilitatakse valmistamisprotsessi eri etappide vahesaadusi, põhjendatakse stabiilsusandmete põhjal nõuetekohaselt kavandatud säilitamistingimusi ja säilitamise kestust.

3) Valmistoote stabiilsustestid tehakse vähemalt kolmel representatiivsel partiil, mille valmistamisprotsess vastab kirjeldusele, ning lõplikus pakendis (lõplikes pakendites) säilitatavatel toodetel; testid hõlmavad bioloogilisi ja füüsikalis-keemilisi stabiilsusteste, mida tehakse regulaarsete ajavahemike järel valmistootega kuni kolm kuud pärast väidetava kõlblikkusaja lõpuni.

4) Järeldustes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud säilitamistingimustes. Stabiilsusuuringu käigus saadud tulemusi võetakse arvesse asjakohaste koostise ja turulelaskmise spetsifikatsioonide määratlemisel, et tagada toote vastavus väidetavale kõlblikkusajale.

5) Söödaga manustatavate ravimite puhul esitatakse andmed ravimi kõlblikkusaja kohta vajaduse korral ka segude valmistamise eri etappidel, kui segude valmistamine toimub ettenähtud juhendi kohaselt.

6) Kui valmistoode tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või seda manustatakse joogivees, tuleb esitada andmed soovituste kohaselt kasutamiskõlblikuks muudetud toote kavandatud kõlblikkusaja kohta. Esitatakse andmed, mis kinnitavad kasutamiskõlblikuks muudetud ravimi kavandatud kõlblikkusaega.

7) Kombineeritud toodete alusel saadud stabiilsusandmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote puhul, kui seda on piisavalt põhjendatud.

8) Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kõlblikkusaja kasutamisspetsifikatsioon.

9) Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust.

10) Teave säilitusainete efektiivsuse kohta teistes sama tootja sarnastes immunoloogilistes veterinaarravimites võib olla piisav.

11) Kui toimeaineid säilitatakse, määratakse stabiilsusandmete põhjal kindlaks kavandatud säilitamistingimused ja säilitamise kestus. Nende andmete saamiseks testitakse kas toimeaineid või valmistoodet.

IIIb.2H. **Muu teave**

Toimikusse võib lisada selles jaos nimetamata teabe immunoloogilise veterinaarravimi kvaliteedi kohta.

IIIb.3. ***3. osa: ohutusdokumendid (ohutustestid ja jääkide tuvastamisetestid)***

IIIb.3A. **Üldnõuded**

1) Ohutusdokumendid peavad olema piisavad, et hinnata järgmist:

a) immunoloogilise veterinaarravimi ohutus sihtliigile manustamisel ja igasugune soovimatu toime, mis võib tekkida kavandatud kasutustingimustes; seda soovimatut toimet hinnatakse seoses toote võimaliku kasuga;

b) ravimit saanud loomadelt saadud toiduainetes sisalduvate veterinaarravimi- või ainejääkide võimalik kahjulik toime inimesele;

c) võimalik risk, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;

d) võimalik risk keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

2) Prekliinilised uuringud tehakse kooskõlas hea laboritava nõuetega.

Muud kui hea laboritava uuringud võivad olla lubatud muude kui sihtliikidega tehtavate uuringute puhul ja uuringute puhul, milles hinnatakse vaktsiinitüvede immunoloogilisi, bioloogilisi või geneetilisi omadusi piisavalt kontrollitud tingimustes. Muid kõrvalekaldeid põhjendatakse.

3) Kõik ohutusuuringud tehakse põhjalikult läbiarutatud üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne uuringu algust. Kõigi uuringuplaanide väljatöötamisel ning kogu uuringu ajal võetakse täiel määral arvesse katseloomade heaolu, mille eest hoolitseb veterinaarjärelevalve.

(4) Ohutusuuringute korraldamine, läbiviimine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine toimub eelnevalt kehtestatud süstemaatilise kirjaliku korra kohaselt.

5) Kliinilised uuringud (väliuuringud) tehakse hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt. Kõrvalekaldeid põhjendatakse.

6) Ohutusuuringud peavad olema kooskõlas asjakohaste Euroopa farmakopöa nõuetega. Kõrvalekaldeid põhjendatakse.

7) Ohutusuuringud tehakse sihtliikidel. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja ohutustestis kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.

8) Jagudes B.1, B.2 ja B.3 kirjeldatud laboritestide puhul peab veterinaarravimi doosis olema maksimaalne tiiter, antigeenisisaldus või tõhusus. Nõutava doosi saavutamiseks võib vajaduse korral antigeeni kontsentratsiooni kohandada.

9) Immunoloogilise veterinaarravimi ohutust tõendatakse sihtloomaliigi iga rühma puhul, kellel selle kasutamist soovitatakse, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja -viise ning kavandatud manustamisskeeme. Teaduslikult põhjendatud juhul võib kasutada halvima stsenaariumi kohast manustamisteed ja -viisi.

10) Elusorganismidest koosnevate immunoloogiliste veterinaarravimite kohta on jaos B.6 esitatud erinõuded.

11) Müügiloa taotlusele lisatavad andmed ja dokumendid esitatakse alajao IIIb.4B punktis 4 ja alajao IIIb.4C punktis 3 kirjeldatud prekliiniliste ja kliiniliste uuringute nõuete kohaselt.

IIIb.3B. **Prekliinilised uuringud**

1) Ühekordse doosi manustamise ohutus

Immunoloogilist veterinaarravimit manustatakse soovitatud doosis ning kasutades iga soovitatud manustamisteed ja -viisi kõigile loomaliikidele ja asjakohastele loomakategooriatele (näiteks vastavalt vajadusele minimaalne vanus, tiined loomad), kellele ravim on mõeldud.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev süsteemsete ja kohalike mõjude tekkimise eeldatava aja lõpuni, kuid igal juhul vähemalt kuni 14 päeva pärast manustamist. Vajaduse korral sisaldavad kõnealused uuringud süstimiskoha üksikasjalikke makroskoopilisi ja mikroskoopilisi *post mortem* uuringuid. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Uuring võib moodustada osa punktis 3 nõutud korduva doosi manustamise uuringust või kui punktis 2 nõutud üledoosi manustamise uuringu tulemusena ei ilmne suurt süsteemset või kohalikku mõju, võib selle tegemata jätta. Kui uuring jäetakse tegemata, lähtutakse ravimi ohutuse kirjeldamisel ravimi omaduste kokkuvõttes üledoosi manustamise uuringus täheldatud süsteemsest või kohalikust mõjust.

2) Ühekordse üledoosi manustamise ohutus

Üledoosi manustamise test on nõutav vaid elava immunoloogilise veterinaarravimi puhul.

Immunoloogilise veterinaarravimi üledoos, mis koosneb tavaliselt kümnest doosist, manustatakse kasutades iga soovitatud manustamisteed ja -viisi sihtliigi kõige tundlikumatele loomarühmadele, välja arvatud juhul, kui kõige tundlikuma manustamistee valik mitme sarnase seast on põhjendatud. Süstimise teel manustatava immunoloogilise veterinaarravimi puhul tuleb doosid ja manustamistee(d) ja -viis(id) valida, võttes arvesse suurimat kogust, mida võib manustada ühte konkreetsesse süstimiskohta.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes vähemalt 14 päeva pärast ravimi manustamist. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Vajaduse korral sisaldavad kõnealused uuringud süstimiskoha üksikasjalikke makroskoopilisi ja mikroskoopilisi *post mortem* uuringuid, kui seda ei ole tehtud punkti 1 kohaselt.

3) Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel

Immunoloogiliste veterinaarravimite korduva manustamise puhul, mida tehakse põhilise manustamisskeemi raames, tuleb teha ühekordse doosi korduva manustamise uuring manustamisest tingitud kõrvaltoimete väljaselgitamiseks.

Test tehakse sihtliigi kõige tundlikumatel rühmadel (näiteks teatavad tõud, vanuserühmad), kasutades iga soovitatud manustamisteed ja -viisi.

Manustamiskordade arv ei tohi olla väiksem kui soovituslik maksimaalne arv; vaktsiinide puhul võetakse arvesse esmase vaktsineerimise ja esimese kordusvaktsineerimise kordade arvu.

Manustamiskordade intervall võib olla lühem kui ravimi omaduste kokkuvõttes väidetud intervall. Valitud intervalli põhjendatakse seoses kavandatud kasutustingimustega.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse iga päev süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes vähemalt 14 päeva pärast ravimi viimast manustamist. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

4) Paljunemisvõime uurimine

Paljunemisvõime uurimist kaalutakse juhul, kui immunoloogiline veterinaarravim on ette nähtud kasutamiseks või seda võidakse kasutada tiinetel loomadel või munevatel lindudel ja kui andmete põhjal selgub, et lähteaine, millest ravim saadakse, võib olla riskiteguriks.

Isasloomade ning tiinete ja tiinuseta emasloomade paljunemisvõimet uuritakse soovitatud doose ning kõige tundlikumat manustamisteed ja -viisi kasutades.

Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, mida soovitatakse kasutada tiinetel loomadel, tuleb paljunemisvõime uurimisel pöörata tähelepanu manustamise ohutusele kogu tiinuse ajal või tiinuse konkreetsel perioodil, võttes arvesse toote kavandatud kasutamist.

Vaatlusaega pikendatakse poegimiseni, et uurida võimalikku kahjulikku mõju järglaskonnale, sealhulgas teratogeenseid ja aborti esilekutsuvaid mõjusid.

Kõnealused uuringud võivad moodustada osa punktides 1, 2 ja 3 kirjeldatud ohutusuuringutest või alajaos IIIb.3C ette nähtud väliuuringutest.

5) Immunoloogiliste funktsioonide uurimine

Immunoloogilise funktsiooni uurimiseks tehakse testid juhul, kui immunoloogiline veterinaarravim võib kahjustada vaktsineeritud looma või tema järglaskonna immuunsusreaktsiooni.

6) Erinõuded elusvaktsiinidele

1) Vaktsiinitüve levik

Vaktsiinitüve levikut vaktsineeritud sihtloomadelt vaktsineerimata loomadele uuritakse sellist soovitatud manustamisteed kasutades, mille kaudu levik on kõige tõenäolisem. Peale selle võib osutuda vajalikuks uurida levikut muudele liikidele peale sihtliigi, kes võivad olla äärmiselt vastuvõtlikud elusale vaktsiinitüvele. Esitatakse hinnang loomalt loomale ülekandumiste arvu kohta, mis võivad esineda tavalistes kasutustingimustes, ja võimalike tagajärgede kohta.

2) Laialikandumine vaktsineeritud looma kehas

Organismi esinemist uuritakse vajaduse korral fekaalides, uriinis, piimas, munades, suuõõne-, nina- ja muudes eritistes. Peale selle võib vaja minna vaktsiinitüve laialikandumise uuringuid kehas, pöörates erilist tähelepanu paljunemiskohtadele, mida organism eelistab. Elusvaktsiinide korral, mida kasutatakse toiduloomadel esinevate zoonooside (Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2003/99/EÜ tähenduses) vastu, pööratakse nende uuringute käigus erilist tähelepanu organismide püsivusele süstimiskohtades.

3) Virulentsuse suurenemine

Virulentsuse suurenemist või virulentseks muutumist uuritakse algkülvil. Kui algkülvi ei ole piisavas koguses, uuritakse tootmiseks kasutatavat madalaima passaažiga külvi. Muu passaaži võimaluse kasutamist tuleb põhjendada. Esialgseks vaktsineerimiseks kasutatakse manustamisteed ja -viisi, mis kõige tõenäolisemalt suurendab virulentsust, mis viitab virulentseks muundumisele. Passaažiseeriad tehakse vähemalt viiele sihtliigi loomarühmale, välja arvatud juhul, kui rohkemate passaažide tegemiseks on põhjendus või kui organism kaob katseloomadest varem. Organismi ebapiisava replitseerumise tõttu tuleb sihtloomadel sooritada nii palju passaaže kui võimalik.

4) Vaktsiinitüve bioloogilised omadused

Vaktsiinitüve sisemiste bioloogiliste omaduste (näiteks neurotropismi) võimalikult täpseks määramiseks võib vaja minna muid teste.

Kui geneetiliselt muundatud elusorganismi (elusorganisme) sisaldavate vaktsiinide puhul lisatakse võõrpäritolu geenist saadud toode tüvesse struktuurse valguna, käsitletakse tüve tropismi või virulentsuse muutumise riski ja vajaduse korral tehakse eritestid.

5) Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine

Hinnatakse rekombinatsiooni või genoomilise varieerumise võimalikkust väli- või muude tüvedega ning käsitletakse selle tagajärgi.

7) Kasutajate ohutus

Selles alajaos käsitletakse alajagudes IIIb.3A–IIIb.3B nimetatud toimeid ja seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

Kasutajate ohutust käsitletakse vastavalt ameti avaldatud asjakohastele suunistele.

8) Vastastikune toime

Kui toote omaduste kokkuvõttes on esitatud kinnitus sobivuse kohta teiste veterinaarravimitega, tuleb assotsiaatide ohutust uurida. Kirjeldatakse kõiki muid teadaolevaid vastastikuseid toimeid veterinaarravimitega.

IIIb.3C. **Kliinilised uuringud**

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi kliiniliste uuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Samade kliiniliste uuringute käigus võib uurida nii ohutust kui ka efektiivsust.

IIIb.3D. **Keskkonnariski hindamine**

1) Keskkonnariski hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju risk. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse riski vähendamiseks.

2) Hindamisel on kaks etappi. Esimene etapp viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas ameti avaldatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning iga sellise kokkupuutega seotud riski ulatust, võttes arvesse eelkõige järgmist:

a) sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisviisi;

b) manustamisteed ja -viisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust;

c) ravimi või selle toimeainete võimalikku keskkonda eritumist ravi saanud loomade kaudu ning selliste eritiste püsivust;

d) kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamist.

3) Elusvaktsiinitüvede puhul, mis võivad olla zoonootilised, tuleb hinnata nende riski inimestele.

4) Kui esimese etapi järeldustest ilmneb oluline keskkonna ja ravimi kokkupuute võimalus, asub taotleja teise etapi juurde ning hindab veterinaarravimi võimalikku riski keskkonnale. Vajaduse korral tehakse täiendavaid uuringuid ravimi mõju uurimiseks (mullale, veele, õhule, veeorganismidele, muudele organismidele peale sihtorganismide).

5) DNA vaktsiinide puhul on ohutusprobleem DNA võimalik migratsioon sugunäärmete kudedesse ja DNA võimalik ülekandumine vaktsineeritud isas- ja emasloomade sugurakkudesse ning seega võimalik ülekandumine järglastele. Taotleja hindab ja arutab võimalikku riski (võimalikke riske), mida sellised immunoloogilised veterinaarravimid võivad põhjustada inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimedele ja loomadele). Kui tehakse kindlaks võimalik risk (võimalikud riskid), uuritakse selles küsimuses teabe esitamiseks vaktsiini mõju olenevalt selle kasutamisest lemmikloomadel või toiduloomadel.

IIIb.3E. **Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul nõutav hindamine**

1) Geneetiliselt muundatud organisme (GMO) sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artikli 2 ja C osa ning GMOsid käsitlevate erisuuniste alusel nõutud dokumendid.

2) Võimalikku kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale, mis võib ilmneda geeniülekandega GMOdelt teistele organismidele või tuleneda geneetilisest muundamisest, hinnatakse iga juhtumi puhul eraldi. Sellise keskkonnaohu hindamise eesmärk on teha kindlaks ja hinnata GMO võimalikku otsest ja kaudset, kohest või hilisemat kahjulikku mõju inimeste tervisele ja keskkonnale (sealhulgas taimedele ja loomadele) ning see viiakse läbi kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisa põhimõtetega.

IIIb.3F. **Prekliinilistesse uuringutesse lisatavad jääkide tuvastamise testid**

1) Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ei ole tavaliselt jääkide tuvastamise uuringut vaja.

2) Kui toiduloomadele ette nähtud immunoloogiliste veterinaarravimite valmistamisel kasutatakse antibiootikume, vaktsiiniabiaineid, säilitusaineid või muid abiaineid ja/või neid leidub lõplikus koostises, kaalutakse, kui suur on võimalus, et tarbija puutub kokku ravitud loomadest saadud toiduainetes sisalduvate jääkidega, ja käsitletakse vastavust jääkide piirnorme käsitlevatele õigusaktidele. Käsitletakse tarbijaohutusele avalduvat mõju, mis tuleneb nende võimalikust esinemisest valmistootes.

3) Väljakujunenud zoonootiliste haiguste elusvaktsiinide puhul võib lisaks laialikandumise uuringutele olla vajalik teha kindlaks vaktsiinijääkides sisalduvad organismid süstekohas. Vajaduse korral uuritakse selliste jääkide toimet.

4) Pakutakse keeluaeg ning hinnatakse selle piisavust jääkide tuvastamiseks tehtud uuringute põhjal.

IIIb.4. ***4. osa: efektiivsust käsitlevad dokumendid (prekliinilised ja kliinilised uuringud)***

IIIb.4A. **Üldnõuded**

1) Täidetud peavad olema järgmised üldnõuded:

a) efektiivsusuuringud on kooskõlas Euroopa farmakopöa üldnõuetega; kõrvalekaldeid põhjendatakse;

b) efektiivsuse kindlakstegemise aluseks oleva esmase parameetri peab uurija kindlaks määrama uuringu kavandamise ajal ja seda ei tohi pärast uuringu lõpetamist muuta;

c) kavandatud statistilist analüüsi kirjeldatakse üksikasjalikult uuringuprotokollides;

d) antigeenide või vaktsiinitüvede valikut põhjendatakse episotoloogiliste andmete alusel;

e) laboratoorsed efektiivsusuuringud on võrdlusuuringud, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei ole ravimit manustatud, välja arvatud juhul, kui see ei ole loomade heaolu seisukohast põhjendatud ning efektiivsust saab tõendada muul viisil;

2) üldiselt täiendatakse prekliinilisi uuringuid välitingimustes tehtud uuringutega.

Kui prekliinilised uuringud toetavad täielikult ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väiteid, ei ole välitingimustes tehtavad uuringud nõutavad.

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi kliiniliste uuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Samade kliiniliste uuringute käigus võib uurida nii ohutust kui ka efektiivsust.

3) Kõiki uuringuid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädevad asutused saaksid neid nõuetekohaselt hinnata. Tõendatakse kõikide uuringus kasutatud meetodite kehtivust.

4) Registreeritakse kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad:

a) Immunoloogilise veterinaarravimi efektiivsust tõendatakse sihtloomaliigi iga rühma puhul, kellel selle kasutamist soovitatakse, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja -viise ning kavandatud manustamisskeeme. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral määratakse uuringute tulemustele toetudes kindlaks immuunsuse ilmnemine ja kestus.

b) Vajaduse korral hinnatakse piisavalt passiivselt omandatud ja emasloomalt saadud antikehade mõju vaktsiinide efektiivsusele, kui neid manustatakse loomadele vanuses, kus emalt saadud immuunsus ei ole veel kadunud.

c) Multivalentse ja kombineeritud immunoloogilise veterinaarravimi iga komponendi efektiivsust tuleb tõendada. Kui ravimit soovitatakse manustada kombineerituna või koos muu veterinaarravimiga, siis tuleb asjakohaste uuringutega tõendada nende ühendamise efektiivsust. Kirjeldatakse kõiki teadaolevaid vastastikuseid toimeid muude veterinaarravimitega.

d) Kui ravim on taotleja soovitatud vaktsineerimisskeemi osa, tuleb tõendada immunoloogilise veterinaarravimi algset või võimendavat toimet või kaastoimet skeemi kui terviku efektiivsusele.

e) Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja efektiivsuse kontrollimisel kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.

f) Loomadele diagnostiliselt manustatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul märgib taotleja, kuidas ravimi toimega seotud reaktsioone tuleb tõlgendada.

g) Vaktsiinide puhul, mis on mõeldud vaktsineeritud ja nakatunud loomade eristamise võimaldamiseks (markervaktsiinid) ja mille efektiivsuse väide tugineb *in vitro* diagnostilistele testidele, esitatakse piisavad andmed diagnostiliste testide kohta, et võimaldada asjakohaselt hinnata markeri omadustega seotud väiteid.

IIIb.4B. **Prekliinilised uuringud**

1) Põhimõtteliselt tõendatakse efektiivsust täpselt määratletud laboritingimustes sihtliigi loomal pärast immunoloogilise veterinaarravimi soovitatud kasutamistingimustes manustamist esilekutsutud nakatumise abil. Nakatumise esilekutsumise tingimused kajastavad võimalikult täpselt looduslikke nakatumistingimusi. Esitatakse haigustüve ja selle asjakohasuse üksikasjad.

2) Elusvaktsiinide puhul võetakse efektiivsustestis kasutatav toode minimaalse tiitri või tõhususega partiist või partiidest. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral kasutatakse muude toodete puhul toodet sellistest partiidest pärit toodet, mis sisaldavad või omavad kõlblikkusaja lõpus eeldatavasti minimaalselt toimeainet või tõhusust.

3) Võimaluse korral määratakse kindlaks ja dokumenteeritakse immuunsusmehhanism (rakuvahendatud/humoraalne, lokaalne/üldine immunoglobuliiniklass), mis käivitatakse pärast immunoloogilise veterinaarravimi manustamist sihtliigi loomadele soovitatud manustamistee kaudu.

4) Kõigi prekliiniliste uuringute kohta esitatakse järgmised andmed:

a) kokkuvõte;

b) vajaduse korral kinnitus prekliiniliste uuringute hea laboritava järgimise kohta;

c) uuringud teinud asutuse nimetus;

d) üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi või tõu kohta, loomade kategooriad, loomade saamise koht, märgistus ja arv, pidamis- ja söötmistingimused (muu hulgas märgitakse, kas loomadel esineb nakkusetekitajaid ja/või teatavaid antikehi, kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus), doos, manustamistee, manustamisskeem ja kuupäevad, kasutatud statistiliste meetodite kirjeldus ja põhjendus;

e) kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;

f) ravimit saanud loomade puhul ja kui see on vajalik, kas loomadele on manustatud testitavat ravimit või muud liidus müügiloa saanud ravimit;

g) kõik üld- ja üksikvaatlused ja tulemused (koos keskmiste väärtuste ja standardhälvetega), olenemata sellest, kas need on soodsad või ebasoodsad. Andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata. Üksikandmed esitatakse tabelina. Tulemusi võib selgitada ja illustreerida andmete paljunduste, mikrofotode jms abil;

h) täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;

i) uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;

j) tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;

k) kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;

l) üksikasjalikud andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mida uuringu kestel oli vaja manustada;

m) kõik muud tähelepanekud ja kõrvalekalded uuringuplaanist ning võimalik mõju tulemustele;

n) tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

IIIb.4C. **Kliinilised uuringud**

1) Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse prekliiniliste uuringute tulemusi väliuuringute andmetega, kasutades müügiloa taotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Sama väliuuringu käigus võib uurida nii ohutust kui efektiivsust.

2) Kui prekliiniliste uuringutega ei saa efektiivsust kinnitada, võib vastuvõetavaks tunnistada ka üksnes väliuuringute tegemise.

3) Väliuuringute teave peab objektiivse hinnangu andmiseks olema piisavalt üksikasjalik. Selles peab sisalduma:

a) kokkuvõte;

b) kinnitus hea laboritava järgimise kohta;

c) vastutava uurija nimi, aadress, ülesanne ja erialane ettevalmistus;

d) manustamise koht ja kuupäev ning identifitseerimiskood, mida saab seostada looma(de) omaniku nime ja aadressiga;

e) uuringuplaani andmed, esitades kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjelduse, manustamistee ja -viisi ning -skeemi, doosi, loomade kategooriad, vaatluse kestuse, seroloogilise reaktsiooni ja muud loomadel tehtud uuringud pärast ravimi manustamist;

f) kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot, konkureerivat toodet või ei ole nendele ravimit manustatud;

g) ravimit saanud loomade ja kontrollrühma loomade märgistus (vastavalt vajadusele kas ühine või isendite kaupa), sealhulgas liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu, füsioloogiline seisund;

h) pidamis- ja söötmisviisi lühikirjeldus, milles on märgitud kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;

i) kõik vaatluste, talitluse ja tulemustega seotud andmed (keskmiste väärtuste ja standardhälvetega); üksikandmed esitatakse üksikisenditel tehtud uuringute ja mõõtmiste puhul;

j) tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;

k) kõik kliinilised vaatlused ja uuringute tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, ning täielik aruanne, mis hõlmab ravimi hindamiseks ettenähtud kliinilised vaatlused ja objektiivsete aktiivsustestide tulemused; kasutatud meetodeid kirjeldatakse ning iga tulemustes esineva varieerumise tähendust selgitatakse;

l) mõju loomade talitlusvõimele;

m) uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;

n) täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;

o) kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;

p) kõik andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mis on manustatud enne uuritavat ravimit või uuritava ravimiga koos või kliinilise vaatluse ajal; andmed kõigi vastastikuste mõjude kohta;

q) kõik muud tähelepanekud ja kõrvalekalded uuringuplaanist ning võimalik mõju tulemustele;

r) tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

IV JAGU

NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE

IV.1. Geneeriliste veterinaarravimite taotlused

IV.1.1. Artiklil 18 (geneerilised veterinaarravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa II jao 1. ja 2. osas osutatud andmeid. Vajaduse korral lisatakse artikli 18 lõike 7 kohane keskkonnaohu hindamine. Lisaks sisaldab toimik andmeid, mis tõestavad, et ravimil on toimeaine(te) puhul sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm kui etalonravimil; samuti andmeid, mis tõestavad bioekvivalentsust etalonravimiga või põhjendust uuringute tegemata jätmise kohta koos viitega kehtestatud suunistele. Kõiki suukaudseid ravimivorme, mille puhul toimeaine vabaneb viivitamata, käsitatakse sama ravimivormina.

Bioloogiliste (sealhulgas immunoloogiliste) veterinaarravimite puhul ei peeta üldist standardlähenemist põhimõtteliselt asjakohaseks ja järgitakse hübriidlähenemist (vt alajagu IV.2).

IV.1.2. Geneeriliste veterinaarravimite puhul keskendutakse kriitilistes ohutuse ja efektiivsuse eksperdiaruannetes eelkõige järgmisele:

a) bioekvivalentsuse väite põhjused;

b) ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajaduse korral säilitamise ajal tekkivatest lagunemisproduktidest) koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta;

c) bioekvivalentsusuuringute hindamine või muu teave, mis võib toetada bioekvivalentsuse väidet kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega;

d) lisaandmed, et tõendada müügiloa saanud toimeaine erinevate soolade, estrite või derivaatide ohutuse ja efektiivsusega seotud omaduste samaväärsust;

e) kasutajaohutuse riskihindamise läbivaatamine, keskendudes geneeriliste ja etalonveterinaarravimite erinevustele (näiteks abiainete koostis);

f) keskkonnaohu hinnangu läbivaatamine, kui see on asjakohane.

IV.1.3. Mikroobivastast ainet sisaldava geneerilise veterinaarravimi taotluse puhul esitatakse teave bibliograafiliste andmete põhjal teadaoleva resistentsuse taseme kohta.

IV.1.4. Parasiidivastast ainet sisaldava geneerilise veterinaarravimi taotluse puhul esitatakse teave bibliograafiliste andmete põhjal teadaoleva resistentsuse taseme kohta.

IV.1.5. Intramuskulaarselt, subkutaanselt või transkutaanselt manustamiseks mõeldud geneeriliste veterinaarravimite puhul esitatakse järgnev täiendav teave:

a) tõendid, mis näitavad jääkide samaväärset või erinevat kadumist manustamiskohast ja mida võib toetada jääkide kadumise asjaomaste uuringutega;

b) tõendid, mis näitavad sihtlooma taluvust manustamiskohas ja mida võib toetada asjaomaste taluvusuuringutega sihtloomal.

IV.2. **Hübriidsete veterinaarravimite taotlused**

IV.2.1. Artiklil 19 (Hübriidsed veterinaarravimid) põhinevates taotlustes käsitletakse veterinaarravimeid, mis sarnanevad etalonveterinaarravimiga, kuid mis ei vasta geneerilise veterinaarravimi määratluses esitatud tingimustele.

IV.2.2. Selliste taotluste korral esitatakse järgmine teave:

a) kõik käesoleva lisa II või III jao 1. ja 2. osas osutatud andmed;

b) toimiku 3. ja 4. osa puhul võivad hübriidtaotlused osaliselt tugineda juba loa saanud etalonveterinaarravimi asjakohaste ohutus-, jääkide-, prekliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemustele ning osaliselt uutele andmetele. Asjakohased uued andmed hõlmavad artikli 18 lõike 7 kohaseid kasutajaohutuse riskihindamist ja keskkonnariski hindamist. Lisaks käsitletakse asjakohaste toodete puhul (nt mikroobivastased ravimid, parasiidivastased ravimid) vajaduse korral resistentsuse tekke riski.

IV.2.3. Bioloogiliste (sealhulgas immunoloogiliste) veterinaarravimite puhul tehakse põhjalik võrdlus, mis hõlmab kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust.

IV.2.4. Kui viidatakse muu loa saanud veterinaarravimi andmetele, põhjendatakse nende andmete kasutamist ja asjakohasust uue ravimi puhul.

IV.2.5. Ohutuse ja efektiivsuse toetamiseks vajalike uute andmete ulatus sõltub konkreetse uue ravimi eriomadustest ja selle erinevustest võrreldes etalonveterinaarravimiga ning see määratakse kindlaks üksikjuhtumi põhiselt. Uue ravimi kohta esitatakse uued prekliinilised ja kliinilised andmed kõigis aspektides, kus etalonveterinaarravimi andmed ei ole piisavad.

IV.2.6. Kui uued uuringud tehakse kolmandas riigis müügiloa saanud etalonveterinaarravimi partiidega, peab taotleja tõendama, et etalonveterinaarravimi luba on antud vastavalt nõuetele, mis on samaväärsed liidus kehtestatud nõuetega ning on nii sarnased, et prekliinilistes või kliinilistes uuringutes võib neid üksteisega asendada.

IV.3. **Kombineeritud veterinaarravimite taotlused**

IV.3.1. Taotlus püsikombinatsiooniga ravimi kohta, mis sisaldab üksikuid toimeaineid, millele on Euroopa Majanduspiirkonnas juba antud veterinaarravimi müügiluba, esitatakse artikli 20 alusel.

Püsikombinatsiooniga ravim, mis sisaldab vähemalt üht uut toimeainet, millele ei ole veel antud Euroopa Majanduspiirkonnas veterinaarravimi müügiluba, esitatakse artikli 8 alusel.

IV.3.2. Artiklil 20 põhinevate taotluste korral esitatakse 1., 2., 3. ja 4. osa sisaldav täielik toimik.

IV.3.3. Toimeainete kombinatsiooni kohta esitatakse usaldusväärne teaduslik põhjendus, mis põhineb kehtivatel ravipõhimõtetel, sealhulgas kliinilised andmed, mis tõendavad kõikide toimeainete vajalikkust ja panust ravi ajal.

IV.3.4. Üldjuhul esitatakse kõik andmed püsikombinatsiooniga ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta ning üksikute toimeainete ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei nõuta, välja arvatud nende üksikute farmakoloogiliste omaduste täpsustamiseks.

IV.3.5. Kui taotlejal on piisavalt üksikasjalikke andmeid üksiku teadaoleva toimeaine ohutuse ja efektiivsuse kohta, võib need andmed esitada, et vältida vajadust püsikombinatsiooni käsitleva uuringu järele või esitada asjakohast teavet. Sellisel juhul uuritakse ka toimeainete võimalikku koosmõju.

IV.3.6. Püsikombinatsiooniga ravimi suhtes tehakse kasutajaohutuse hindamine, keskkonnariski hindamine, jääkide kadumise uuringud ja kliinilised uuringud.

IV.3.7. Kui väljajätt ei ole põhjendatud, esitatakse sihtlooma ohutuse uuring lõpliku koostisega.

IV.4. **Teadval nõusolekul põhinevad taotlused**

IV.4.1. Artiklil 21 põhinevad taotlused puudutavad tooteid, millel on juba loa saanud veterinaarravimitega sama koostis, ravimvorm ja valmistamisprotsess (sealhulgas toor- ja lähteained, protsessi parameetrid ja tootmiskohad).

IV.4.2. Selliste taotluste toimik sisaldab ainult I lisas (punktid 1–6.4) kirjeldatud 1A ja 1B osa andmeid, tingimusel, et loa juba saanud veterinaarravimi müügiloa hoidja on andnud taotlejale kirjaliku nõusoleku viidata nimetatud ravimi toimiku 1C, 2., 3. ja 4. osa sisule. Sel juhul ei pea esitama kriitilisi eksperdiaruandeid kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta. Taotleja esitab koos taotlusega kirjaliku nõusoleku tõendi.

IV.5. **Kirjanduse andmetel põhinevad taotlused**

IV.5.1. Veterinaarravimite suhtes, mille toimeaine(d) on või on olnud hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses, nagu osutatud artiklis 22, tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutuse tasemega, kohaldatakse järgmisi erieeskirju.

IV.5.2. Esitatakse täielik toimik (mis sisaldab 1., 2., 3. ja 4. osa). Taotleja esitab 1. ja 2. osa vastavalt käesolevas lisas kirjeldatule. Ohutuse ja efektiivsuse käsitlemiseks esitatakse 3. ja 4. osa puhul üksikasjalik teaduslik bibliograafia koos teabega, mis näitab asjakohast seost bibliograafiliste viidete ja veterinaarravimi vahel. Bibliograafilisi andmeid võib olla vaja täiendada mõne ravimit käsitleva dokumendiga, näiteks kasutajaohutuse ja keskkonnariski hindamised või jääkide uuringu andmed, et põhjendada kavandatud keeluaega (keeluaegu).

IV.5.3. Et tõendada hästi tõestatud meditsiinilist kasutust, kohaldatakse alajagudes IV.5.3.1–IV.5.3.12 sätestatud erieeskirju.

IV.5.3.1. Veterinaarravimite komponentide hästi tõestatud veterinaarmeditsiinilise kasutamise tõendamiseks võetakse arvesse järgmisi tegureid:

a) aeg, mille jooksul on sihtliikides toimeainet korrapäraselt kasutatud kavandatud manustamistee ja annustamisrežiimiga;

b) toimeaine(te) kasutamise kvantitatiivsed aspektid, võttes arvesse seda, millises ulatuses ainet (aineid) on tegelikult kasutatud, ning kasutamise geograafilist ulatust;

c) millisel määral pakub toimeaine(te) kasutamine teaduslikku huvi (avaldatud teaduskirjanduse põhjal);

d) teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

IV.5.3.2. Seetõttu võib hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri toimeainete puhul erinev. Mingil juhul ei või ravimi komponendi hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui veterinaarravimi esimesest süstemaatilisest ja dokumenteeritud kasutamisest liidus.

IV.5.3.3. Veterinaarne kasutamine ei tähenda üksnes kasutamist lubatud veterinaarravimina. Hästi tõestatud veterinaarmeditsiiniline kasutamine tähendab sihtliikidel kasutamist konkreetsel raviotstarbel.

IV.5.3.4. Kui hästi tõestatud kasutuses olev aine on kavandatud täiesti uute ravinäidustuste jaoks, ei ole võimalik viidata üksnes hästi tõestatud veterinaarsele kasutusele. Esitatakse lisaandmed uue ravinäidustuse kohta koos asjakohaste ohutuse ja jääkide kadumise testidega ning prekliinilised ja kliinilised andmed; sellisel juhul ei ole võimalik esitada artiklil 21 põhinevat taotlust.

IV.5.3.5. Taotleja esitatud avaldatud dokumendid on üldsusele vabalt kättesaadavad ja nende allikad on usaldusväärsed, eelistatavalt vastastikku hinnatavad väljaanded.

IV.5.3.6. Dokumendid sisaldavad piisavalt üksikasju, et võimaldada sõltumatut hindamist.

IV.5.3.7. Dokumendid hõlmavad kõiki ravimi ohutuse ja/või efektiivsuse hindamise aspekte seoses sihtliikidel kavandatava näidustusega, kasutades kavandatavat manustamisteed ja doseerimisskeemi. Need sisaldavad ülevaadet asjakohase kirjanduse kohta või viitavad sellele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid.

IV.5.3.8. Edastada tuleb nii taotlust toetavad kui ka mittetoetavad dokumendid. Seoses hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse sätetega, on eelkõige vaja selgitada, et bibliograafiliste viidetega teistele tõendusallikatele ning mitte üksnes testide ja uuringutega saadud andmetele (turustamisjärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) võib tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotleja selgitab ja põhjendab tõendite allikate kasutamist rahuldavalt.

IV.5.3.9. Avalikke hindamisaruandeid või teabevabadusest tulenevalt tehtud kokkuvõtteid ei saa pidada piisavaks teabeallikaks, välja arvatud hindamisaruandeid, mille amet avaldab pärast taotluse hindamist jääkide piirnormide kehtestamiseks ja mida võib kasutada asjakohasel viisil kirjandusena, eelkõige ohutustestides.

IV.5.3.10. Eriti pööratakse tähelepanu puuduvale teabele ning põhjendatakse, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on teatava teabe puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

IV.5.3.11. Ohutuse ja efektiivsuse kriitilistes eksperdiaruannetes selgitatakse, miks turustamiseks mõeldud tootest erineva toote kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Antakse hinnang, kas bibliograafias uuritud toodet võib tema erinevustele vaatamata pidada rahuldavalt või teaduslikult seotuks tootega, mille suhtes on müügiloa taotlus esitatud.

IV.5.3.12. Eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate ravimitega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

IV.6. **Taotlused piiratud turgude jaoks**

IV.6.1. Müügiloa võib anda piiratud turu jaoks, kui puuduvad põhjalikud ohutus- ja/või efektiivsusandmed, kui taotleja tõendab vastavalt artiklile 23, et ravim on ette nähtud piiratud turul kasutamiseks ja et uue toote kättesaadavusest tulenev kasu kaalub üles riskid, mis on seotud käesolevas lisas nõutud teatavate ohutus- või efektiivsusandmete väljajätmisega.

IV.6.2. Selliste taotluste korral esitab taotleja 1. ja 2. osa vastavalt käesolevas lisas kirjeldatule.

IV.6.3. Osa käesolevas lisas nõutud ohutus- või efektiivsusandmetest võib 3. ja 4. osa puhul välja jätta. Väljajätetavate ohutus- ja efektiivsusandmete ulatuse määramisel võetakse arvesse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.

IV.7. **Erandlikel asjaoludel esitatud taotlused**

IV.7.1. Loomade või inimeste tervisega seotud erandlikel asjaoludel võib veterinaarravimile anda müügiloa artikli 25 alusel, kui järgitakse teatavaid konkreetseid kohustusi, tingimusi ja/või piiranguid.

IV.7.2. Selliste taotluste puhul esitab taotleja 1. osa käesolevas lisas kirjeldatud viisil, põhjendades, miks asjaomase veterinaarravimi kohesest turul kättesaadavusest tulenev kasu kaalub üles riski, mis kaasneb asjaoluga, et ei ole esitatud teatavaid kvaliteeti, ohutust või efektiivsust käsitlevaid dokumente.

IV.7.3. Teatavad käesolevas lisas nõutavad kvaliteedi-, ohutus- või efektiivsusandmed võib 2., 3. ja 4. osa puhul välja jätta, kui taotleja põhjendab, et neid andmeid ei saa taotluse esitamise ajal esitada. Kõigi selliste taotluste oluliste nõuete kindlaksmääramisel võetakse arvesse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.

IV.7.4. Müügiloa saamise järgseid uuringuid võib nõuda müügiloa andmise tingimuste raames ning need tuleb kavandada, läbi viia, analüüsida ja esitada vastavalt käesolevas lisas sätestatud kvaliteedi-, ohutus- ja efektiivsustestide üldpõhimõtetele ning asjakohastele suunisdokumentidele, olenevalt uuringus käsitletavast teemast.

V JAGU

TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED

Selles jaos sätestatakse teatavatele kindlaksmääratud ravimitele esitatavad erinõuded, mis on seotud nendes sisalduvate toimeainete iseloomuga.

V.1. **Uudsed veterinaarravimid**

V.1.1. **Üldnõuded**

V.1.1.1. Olenevalt toimeainest ja toimeviisist võib uudne veterinaarravim kuuluda ühte järgmisest kolmest tootekategooriast:

a) muud veterinaarravimid peale bioloogiliste veterinaarravimite;

b) muud bioloogilised veterinaarravimid peale immunoloogiliste veterinaarravimite;

c) immunoloogilised veterinaarravimid.

V.1.1.2. Üldjuhul järgitakse artikli 4 punktis 43 määratletud uudsete veterinaarravimite müügiloa taotluste puhul käesoleva lisa II või III jaos kirjeldatud vormi- ja andmenõudeid, olenevalt uudse ravi liigitusest. Täielik toimik, mis sisaldab 1., 2., 3. ja 4. osa, esitatakse tavaliselt vastavalt II või III jaos kirjeldatud nõuetele ja ameti avaldatud asjakohastele suunistele. Põhjendatud juhtudel võib esineda kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest. Asjakohasel juhul ja võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võidakse teatavat liiki toodete puhul kohaldada lisanõudeid.

V.1.1.3. Uudsete veterinaarravimite valmistamisprotsessid peavad olema kooskõlas hea tootmistava põhimõtetega ja neid on vajaduse korral kohandatud, et võtta arvesse kõnealuste ravimite eripära. Koostatakse suunised uudsete veterinaarravimite kohta, et võtta nõuetekohaselt arvesse nende valmistamisprotsessi eripära.

V.1.1.4. Uudse ravimi eripärast tulenevalt võib selle kasutamine olla seotud konkreetsete riskidega. Need riskid tuvastatakse riskiprofiili metoodika abil, et teha kindlaks konkreetse tootega kaasnevad riskid ja neid suurendavad riskitegurid. Selles kontekstis on risk võimalik ebasoodne mõju, mis võib tuleneda uudse ravimi kasutamisest ja mis tekitab probleeme sihtrühmale ja/või kasutajale, tarbijale ja/või keskkonnale. Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: lähteaine päritolu (rakud jms), toimemehhanism looma organismis (proliferatsioon, immuunreaktsiooni teke, püsivus organismis jms), rakutöötluse tase (näiteks valmistamisprotsess), toimeaine kombineerimine bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, *in vivo* kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõime ulatus, nukleotiidijärjestuste või geenide integreerumine genoomi, pikaajaline funktsiooni säilimine, onkogeensuse oht, soovimatu mõju ja manustamis- või kasutamisviis.

V.1.1.5. Tuvastatud riske ja riskitegureid käsitleva teabe hindamise põhjal luuakse konkreetse tootega seotud iga üksiku riski profiil, mille abil võib määrata kindlaks ja põhjendada, kuidas esitatud andmed annavad vajaliku kindluse kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta ning on piisavad müügiloa taotluse toetamiseks, eelkõige uudsete ravimite praegu teadmata aspektide puhul.

V.1.1.6. Et kõrvaldada tootele loa andmise ajal esinevad andmelüngad või ebamäärasused, võib igal erijuhul kaaluda loa andmise järgsete meetmete võtmist või uuringute tegemist. Riskijuhtimiskavas esitatakse üksikasjalikult kavandatavad järelmeetmed, mille eesmärk on avastada varajased või hilisemad märgid kõrvaltoimetest, ennetada selliste toimete kliinilisi tagajärgi, tagada õigeaegne ravi ning saada teavet uudsete veterinaarravimite pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse kohta.

V.1.1.7. Uudsete ravimite ja eelkõige veterinaarmeditsiini arenevate valdkondade puhul soovitatakse enne müügiloa toimiku esitamist küsida ametilt õigel ajal nõu ravimi liigitamise, toimiku struktuuri kindlaksmääramise ning kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse toetamiseks vajalikke täiendavaid andmeid puudutava teabe kohta.

V.1.2. **Kvaliteedinõuded**

V.1.2.1. Üldjuhul esitatakse kirjeldus koostise, valmistamisviisi, tootmise järjepidevuse, lähteainete kontrolli, valmistamisprotsessi käigus tehtud kontrollide, valmistoote testimise, sealhulgas aktiivsustesti või toimeaine kvantifitseerimise ja stabiilsusandmete kohta.

V.1.2.2. Bioloogilist päritolu ja bioloogilise või immunoloogilise ravimina liigitatud uudsete veterinaarravimite valmistamise ja testimise andmenõuded peavad üldjuhul vastama bioloogiliste või immunoloogiliste ravimite andmenõuetele (kirjeldatud käesoleva lisa III jaos), sealhulgas asjakohase tõhususuuringu nõudele. Teatavatel juhtudel võidakse kohaldada lisanõudeid, näiteks rakkude ja geenivektorite konstrukti kohta.

V.1.2.3. Keemilise sünteesi teel valmistatud uudsete veterinaarravimite suhtes kohaldatakse üldiselt samu andmenõudeid, nagu muude kui bioloogiliste veterinaarravimite puhul (seda kirjeldatakse käesoleva lisa II jaos). Teatavatel juhtudel võidakse kohaldada lisanõudeid, näiteks asjakohase tõhususuuringu kohta.

V.1.3. **Ohutusnõuded**

V.1.3.1. Olenevalt toote laadist ja kavandatud kasutusest võidakse nõuda lisaandmeid sihtlooma, kasutaja, tarbija või keskkonna ohutuse hindamiseks, kui seda näitab konkreetsel juhul riskianalüüs.

V.1.3.2. Kui ravimit saanud loom ise võib saada geneetiliselt muundatud organismiks, võetakse arvesse direktiivi 2001/18/EÜ nõudeid. Kuigi direktiivi 2001/18/EÜ kohaldatakse geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate valmistoodete suhtes, on see praegu parim tehniline suunis vajalike andmete loetlemiseks. Peamine probleem seisneb eelkõige sugurakkudesse DNA integreerimise määras (seega on see edasikantav järglastele) või geneetiliselt muundatud rakkude võimalikus ülekandumises järglastele. Tuleb ka märkida, et see probleem ei ole täiesti sama lemmikloomade ja toiduloomade (inimesed tarbivad geneetiliselt muundatud organisme sisaldavaid tooteid) puhul.

V.1.3.3. Genoomi integreerimiseks või selle muutmiseks ettenähtud ainetega tehakse asjakohased testid, et hinnata soovimatute muudatuste ja/või insertsioonilise mutageneesi ohtu.

V.1.4. **Efektiivsusnõuded**

V.1.4.1. Efektiivsusandmete nõuded erinevad eelkõige vastavalt kavandatud kasutusnäidustustele. Olenevalt uudse ravimi liigitusest ja kavandatud kasutusest sihtliikidel võib uudsete veterinaarravimite suhtes kohaldada II või III jaos sätestatud efektiivsusnõudeid.

V.1.4.2. Väidetavate näidustuste toetamiseks esitatakse sihtliikide kohta asjakohased andmed.

V.1.5. **Konkreetsed andmenõuded teatavat liiki uudsetele ravimitele**

V.1.5.1. **Põhimõtted**

V.1.5.1.1. Arvestades uudsete ravimite eripära, võib lisaks kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamise standardnõuetele kohaldada erinõudeid.

V.1.5.1.2. Järgnevates punktides tuuakse välja erinõuded, mida tuleb arvesse võtta teatavat liiki uudsete ravimite puhul. Tegemist on teatavat liiki uudsetele ravimitele kehtestatud erinõuete mitteammendava loeteluga, mida võib olla vaja kohandada konkreetsele tootele, lähtudes riskianalüüsist.

V.1.5.1.3. Kõikidel juhtudel ja eelkõige veterinaarmeditsiini arenevates valdkondades peavad taotlejad kooskõlas käesoleva lisa I jaoga arvesse võtma veterinaarmeditsiini teadmiste hetkeseisu ning ameti ja komisjoni avaldatud teaduslikke suuniseid.

V.1.5.2. **Geeniteraapia veterinaarravimid**

V.1.5.2.1. Geeniteraapia ravimid on bioloogilised veterinaarravimid, mille toimeaine sisaldab loomadel kasutatavat või neile manustatavat rekombinantset nukleiinhapet või koosneb sellest ja mille eesmärk on geneetilist järjestust reguleerida või parandada või see asendada, lisada või kustutada. Nende profülaktiline, diagnostiline või raviotstarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukleotiidijärjestusega või sellest järjestusest tuleneva geenieksprессiooniga.

V.1.5.2.2. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteainete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud rakkude geneetiliseks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastusetapi võimalikku ärajäämist;

b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüse, nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teatavat tüüpi kudede ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;

c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomases punktis;

d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu kõlblikkusaja kohta;

e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri. Geneetiliselt muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravimitega seotud erinõuetele ka rakuteraapia ravimitele ja koetehnoloogilistele toodetele kehtestatud kvaliteedinõudeid;

f) käsitleda tuleb soovimatuid insertsioone (mis põhjustavad näiteks kasvajaid/vähki, metaboolseid häireid), insertsioonilist mutageneesi ja genotoksilisust (geneetiliste elementide sisestamine ja DNAd modifitseerivate valkude ekspressioon genotoksiliste kõrvalnähtude kandjatena) sihtliikides;

g) põhjendatud vastuväidete puudumise korral esitatakse iduliini edasikandumise uuringud.

V.1.5.3. **Regeneratiivse meditsiini, koetehnoloogia ja rakuteraapia veterinaarravimid**

V.1.5.3.1. Regeneratiivsed ravimid hõlmavad laia toote- ja ravivaldkonda, mille üldine eesmärk on taastada funktsioonid. Nende ravimite hulka kuuluvad rakupõhised ravimeetodid, sealhulgas koetehnoloogilised tooted.

V.1.5.3.2. Rakupõhised veterinaarravimid on bioloogilised veterinaarravimid, mis sisaldavad rakke või kudesid, mille olemust või funktsiooni on oluliselt töödeldud, mistõttu on muutunud kavandatava kliinilise kasutuse seisukohast tähtsad bioloogilised omadused, füsioloogilised funktsioonid või struktuuriomadused, või rakke või kudesid, mis ei ole ette nähtud kasutamiseks ravimi saaja ja doonori sama(de) põhifunktsiooni(de) jaoks, või mis koosnevad sellistest rakkudest või kudedest. Nende omadused võimaldavad ravida, ennetada või diagnoosida haigust nende rakkude või kudede farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime kaudu või taastada, parandada või asendada kudesid ning neid kasutatakse loomadel sellistel eesmärkidel.

V.1.5.3.3. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) esitatakse kokkuvõte lähteainena kasutatavate loomsete kudede ja rakkude hankimise ja testimise teabe kohta. Kui lähteainena kasutatakse kahjustunud rakke või kudesid, põhjendatakse nende kasutamist;

b) loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse valmistamisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, analüüside arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisel;

c) rakkude geneetilise muundamise suhtes kohaldatakse geeniteraapia ravimitele kehtestatud tehnilisi nõudeid;

d) esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võõrpäritolu ained ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karüoloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta;

e) uuritakse toimeainega tõenäoliselt (otseselt või lagunemise või ainevahetuse tagajärjel) kokku puutuvate komponentide mõju ja koostoimet;

f) kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit.

V.1.5.4. **Spetsiaalselt fagoteraapias kasutamiseks välja töötatud veterinaarravim**

V.1.5.4.1. Bakteriofaagid on viirused, mis sõltuvad bakterist kui peremeesorganismist ja toimivad väga konkreetselt teatavate bakteritüvede vastu. Fagoteraapiat võib kasutada näiteks antibiootikumide alternatiivina. Üldiselt koosnevad bakteriofaagid genoomist, mis koosneb valgukapsiidiga kaetud ühe- või kaheahelalisest DNAst või RNAst. Ravinäidustuste paljususe ja bakteriofaagide eripära tõttu tuleb haigust tekitava bakteriaalse tüve vastu sobiv bakteriofaagne tüvi valida üksikjuhtumi ja haiguspuhangu põhiselt.

V.1.5.4.2. Tavaliselt varieerub valmistootes kasutatavate bakteriofaagide kvaliteet ja kogus. Seetõttu ja kuna faage tuleb pidevalt kohandada, ei ole bakteriofaagidel tavalist kvalitatiivset ja kvantitatiivset püsikoostist. Seepärast tuleb luua bakteriofaagide tüvede külvivaru ja seda säilitada (võrreldav mitmetüvelise lähenemisviisiga).

V.1.5.4.3. Nii bakteriofaagid kui ka peremeesbakterid/valmistamiseks kasutatavad tüvirakupangad tuleks eelistatavalt toota algkülvisüsteemi alusel. Kinnitatakse, et kasutatav bakteriofaag on lüütiline.

V.1.5.4.4. Kõikide algkülvide puhul tuleb näidata resistentsusgeeni(de) puudumist ja virulentsustegureid kodeerivate geenide puudumist.

V.1.5.4.5. Näidustus on ühe või mitme konkreetse infektsiooni või nakkushaiguse profülaktiline, metafülaktiline ja/või terapeutiline ravi. Ravi efektiivsus on seotud faagide lüütilise aktiivsusega, mis annab neile bakteriofaagidele bakteritsiidse toime konkreetse bakteritüve vastu.

V.1.5.4.6. Geneetiliselt muundatud faagide puhul kirjeldatakse geneetilist muundamist.

V.1.5.5. **Nanotehnoloogial põhinev veterinaarravim**

V.1.5.5.1. Nanotehnoloogiat peetakse peamiselt keemiliselt sünteesitud ainete kandjate tootmise tehnoloogiaks, kuid seda võib kasutada ka bioloogiliste ainete kandjate tootmiseks. Nanoosakeste kasutamine võib aidata kontrollida vähelahustuvate ainete või mürgiste ühendite manustamist.

V.1.5.5.2. Mõiste „nanotehnoloogia“ tähendab nanomaterjalide disaini, iseloomustust ja tootmist nende kuju ja suuruse kontrollimise kaudu nanoskaalal (kuni umbes 100 nm).

V.1.5.5.3. Nanoosakestel on nanoskaalal kaks või enam mõõdet.

V.1.5.5.4. Veterinaarias on ravimit kohale toimetava süsteemi jaoks vajalikud nanoosakesed tähtsad kui nanotehnoloogial põhinevad tooted: nanoosakesi konjugeeritakse ainetega, et muuta farmakokineetilisi ja/või farmakodünaamilisi omadusi. mRNA-ravimid on pigem kapseldatud nanoosakeste manustamissüsteemi.

V.1.5.5.5. Lisaks II või III jaos sätestatud kvaliteediga seotud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) määratakse kindlaks osakeste suurusjaotus;

b) nende funktsiooni ja võimaliku manustamissuutlikkuse (kui neid kasutatakse ravimite manustamise süsteemis) testimiseks kasutatakse sobivat *in vitro* testi.

V.1.5.5.6. Ohutusega seoses võivad ravimite manustamiseks nanoosakeste kasutamisega kaasnevad ohud olla suuremad klassikaliste manustusmatriitside kemikaalide tekitatavatest tavaohtudest. Seetõttu tuleb ohutusega seoses arvesse võtta järgmisi aspekte:

a) ravimite manustamiseks kasutatavad nanoosakesed võivad mõjutada ravimi mürgisust. Toimeaine mürgisus on ravimi puhul määrav, kuid arvesse võetakse ka ravimite manustamisel kasutatavate nanoosakeste mürgisust, sest see võib põhjustada konkreetseid ohte (aglomeraadid, tsütotoksilisus), tekitada adsorptsiooni tõttu lisandeid, tekitada lagunemise või lahustumise tõttu mürgiseid aineid või läbida füsioloogilise barjääri (vere-aju või loote-platsenta barjäär, raku- ja tuumamembraanid jms). Seega:

i) füsioloogiliste barjääride läbimise korral uuritakse nanoosakeste mõju ravimite manustumisele vastava(te)s organi(te)s;

ii) uuritakse aglomeraatide mõju erinevates sihtorganites, keskendudes eelkõige emboolia ohule väiksemates veresoontes;

iii) ravimite manustamiseks kasutatavate nanoosakeste ohutuse küsimus võib olla seotud kumulatiivse toime, lagunemisprofiili või püsivusega organismis, mis mõjutavad negatiivselt sihtorganite funktsioone;

iv) ohutusprobleeme võib ilmneda ka raku tasandil. Rakud ei pruugi alati olla võimelised eemaldama rakumembraani kaudu edasi kanduvaid nanoosakesi, mis põhjustab tsütotoksilisust, eelkõige oksüdatiivse stressi tekitamise kaudu. Tehtavad mürgisusanalüüsid peavad võimaldama hinnata seda tsütotoksilisust ja sellega seotud aspekte, nagu mürgivabade radikaalide teke ja biopüsivus.

b) Ravimite manustamiseks kasutatavates nanoosakestes sisalduvate toimeainete mürgisusprofiil võib olla erinev, sest need võivad siseorganites erinevalt jaotuda (erinev lahustuvus bioloogilistes matriitsides) või ootamatult läbida organismi bioloogilisi barjääre, näiteks ajubarjääri.

c) Kui toimeaineid manustatakse nanoosakeste abil, võivad süveneda toimeainetega seotud kõrvalnähud.

d) Nanomeditsiinis on juba tuvastatud sellised immuunpuudulikkusega seotud ohutusprobleemid nagu immunotoksilisus (immuunrakkude otsene kahjustamine), immunostimulatsioon, immunosupressioon ja immunomodulatsioon (näiteks komplemendisüsteemi aktiveerimine, inflammatsioon, kaasasündinud ja adaptiivse immuunkaitse aktiveerimine).

e) Käsitletakse nanoosakeste võimet tekitada põletikulisi või allergilisi reaktsioone. Võime siseneda vereringesse ja tekitada põletikureaktsioone võib põhjustada dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni või fibrinolüüsi ja edasisi tagajärgi, nagu tromboos. Seetõttu kontrollitakse nanoosakeste hemosobivust.

V.1.5.6. **RNA-antisensravis ja RNA-interferentsravis kasutatavad ravimid**

V.1.5.6.1. Antisens- ja interferentsravi tooted võib valmistada sünteesi või rekombinantse tehnoloogia abil.

V.1.5.6.2. Antisens-RNA on ühe ahelaga RNA, mis täiendab valku kodeerivat informatsiooni-RNAd, millega hübridiseerudes see blokeerib selle muundumise valguks.

V.1.5.6.3. RNA interferents on bioloogiline protsess, mispuhul RNA molekulid pärsivad geenieksпressiooni või -transformatsiooni, neutraliseerides mRNA molekule.

V.1.5.6.4. Lisaks II või III jaos sätestatud andmenõuetele kohaldatakse järgmisi nõudeid:

a) RNA segmentide miinimumkogus mahu kohta tuleb kindlaks määrata valmistoote kontrolltestides ja tuleb kinnitada, et RNA segmentidel on õige järjestus;

b) teatavate käesoleva lisa II jao alla kuuluvate antisens-ravimite puhul võib nende turulelaskmise testimiseks olla vajalik tõhususe bioanalüüs;

c) stabiilsusuuringud hõlmavad testi, millega jälgitakse RNA segmentide lagunemiskiirust ajas;

d) RNA-antisensravis kasutatavate toodete puhul tuleb käsitleda soovitud ja soovimatust seondumisest tulenevat võimalikku kahjulikku mõju ning muud võimalikku kahjulikku mõju, mille põhjustab näiteks akumuleerumine, põletikku soodustavad reaktsioonid ja aptameerne seondumine;

e) RNAi-ravis kasutatavate toodete puhul käsitletakse soovimatu interferentsi võimalikku kahjulikku mõju (positiivse RNAi-ahela tõttu), samuti vere-aju barjääri läbimise ja kesknärvisüsteemi häirete põhjustamise võimalust;

f) RNA-antisensravi ja RNA-interferentsravi geeniteraapiaks ettenähtud toodete puhul käsitletakse geeniteraapia veterinaarravimi nõudeid.

V.2. **Vaktsiiniantigeeni põhitoimik**

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina IIIb jao 2. osa sätetest, võetakse kasutusele vaktsiiniantigeeni põhitoimiku mõiste.

V.2.1. Põhimõtted

V.2.1.1. Käesoleva lisa kohaldamisel tähendab vaktsiiniantigeeni põhitoimik vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolevat omaette osa, mis sisaldab kogu asjakohast kvaliteedialast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub veterinaarravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine sama taotleja või müügiloa hoidja esitatud ühe või enama monovalentse ja/või kombineeritud vaktsiini puhul.

V.2.1.2. Vaktsiiniantigeeni põhitoimikute kasutamine on vabatahtlik. Kombineeritud vaktsiinide puhul täpsustatakse vaktsiiniantigeeni põhitoimiku(te)sse lisatav(ad) vaktsiiniantigeen(id) ja neist igaühe puhul nõutakse eraldi vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

V.2.1.3. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamisel ja heakskiitmisel järgitakse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid.

V.2.2. Sisu

Vaktsiiniantigeeni põhitoimikus peab olema alajagudes V.2.2.1–V.2.3.3 esitatud teave, mis on võetud käesoleva lisa IIIb jaos sätestatud 1. osa (toimiku kokkuvõte) ja 2. osa (kvaliteedidokumendid) asjakohastest punktidest:

V.2.2.1. Toimiku kokkuvõte (1. osa)

Esitatakse toimeaine eri valmistamis- ja kontrollietappides osaleva(te) tootja(te) ja valmistamiskoha (-kohtade) nimi ja aadress ning vastavate valmistamislubade koopiad.

V.2.2.2. Komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed (2.A osa)

Toimeaine (näiteks viirus või bakteritüvi, antigeen) täielik ja täpne nimetus esitatakse samamoodi, nagu on märgitud valmistootes. Esitatakse teave toimeaine seisukohast olulise tootearenduse kohta.

V.2.2.3. Valmistamisviisi kirjeldus (2.B osa)

Esitatakse toimeaine valmistamisviisi kirjeldus, sealhulgas tootmise põhietappide valideerimine ja vajaduse korral kavandatava vahepealse säilitamise põhjendus. Inaktiveeritud vaktsiinide puhul esitatakse toimeaine inaktiveerimisega seotud andmed, sealhulgas inaktiveerimisprotsessi valideerimise kohta.

V.2.2.4. Lähteainete tootmine ja kontroll (2.C osa)

V.2.2.4.1. Kohaldatakse alajaos IIIb.2C kirjeldatud ja toimeaine suhtes asjakohaseid standardnõudeid.

V.2.2.4.2. Esitatakse teave toimeaine (näiteks viirus/bakteritüvi), substraadi/substraatide (rakud, kasvukeskkond) ja kõigi toimeaine tootmisel kasutatud toorainete (farmakopöa või mitte, bioloogiline või mitte) kohta.

V.2.2.4.3. Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja partiis kasutatud kõigi komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta.

V.2.2.4.4. Vajaduse korral esitatakse transmissiivse spongioosse entsefalopaatia ja võõrpäritolu ainete riskihinnang. Tuleb märkida, et transmissiivse spongioosse entsefalopaatia ja võõrpäritolu ainete riskihindamises võetakse arvesse valmistoodete sihtliike, viidates vaktsiiniantigeeni põhitoimikule. Vaktsiiniantigeeni põhitoimikus võib olenevalt esitatud teabest esitada hoiatused või kasutuspiirangud, mida võib leevendada valmistoote tasandil riskianalüüsi käigus.

V.2.2.4.5. Kui toimeaine saadakse rekombinantse tehnoloogia abil, tuleb esitada kõik vastavad asjakohased andmed geneetiliselt muundatud viiruse/bakterite kohta.

V.2.2.5. Kontrolltestid valmistamisprotsessi ajal (2.D osa)

Toimeaine valmistamise ajal tehtavate kontrolltestide suhtes kohaldatakse alajaos IIIb.2D kirjeldatud standardnõudeid, sealhulgas peamiste kontrolltestide valideerimine ja vajaduse korral kavandatav vahesäilitamine (enne segamist).

V.2.2.6. Partiide ühetaolisus (2.F osa)

Antigeeni valmistamise järjepidevuse tõendamisel kohaldatakse alajaos IIIb.2F kirjeldatud standardnõudeid.

V.2.2.7. Stabiilsus (2.G osa)

Antigeeni ja vajaduse korral vahesäilitamise stabiilsuse suhtes kohaldatakse alajaos IIIb.2G kirjeldatud standardnõudeid.

V.2.3. Hindamine ja sertifitseerimine

V.2.3.1. Uut vaktsiiniantigeeni (vaktsiiniantigeene) sisaldavate vaktsiinide puhul, mille kohta ei ole veel loodud vaktsiiniantigeeni põhitoimikut, esitab taotleja ametile täieliku müügiloa taotluse toimiku, mis sisaldab kõiki vaktsiiniantigeeni põhitoimikuid, mis vastavad igale üksikule vaktsiiniantigeenile, mille jaoks vaktsiiniantigeeni põhitoimikut kavatsetakse kasutada. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kõikjal liidus.

V.2.3.2. Alajagu V.2.3.1 kohaldatakse ka iga vaktsiini suhtes, mis koosneb vaktsiiniantigeenide uudsest kombinatsioonist, olenemata sellest, kas üks või mitu neist vaktsiiniantigeenidest kuulub liidus juba lubatud vaktsiinide hulka või mitte.

V.2.3.3. Liidus lubatud vaktsiini vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sisu muutmise korral viib amet läbi teadusliku ja tehnilise hindamise. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. Väljastatud sertifikaat kehtib kõikjal liidus.

V.3. **Mitmetüveliste viiruste toimik**

V.3.1. Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina IIIb jao 2. osa sätetest võetakse kasutusele mitmetüveliste viiruste toimiku mõiste.

V.3.2. Mitmetüveliste viiruste toimik tähendab omaette toimikut, mis sisaldab erinevate tüvede/tüvekombinatsioonide ainulaadse ja põhjaliku teadusliku hinnangu asjaomaseid andmeid, mis lubavad kasutada inaktiveeritud vaktsiine antigeenselt muutlike viiruste või bakterite vastu, mille puhul tuleb vaktsiini koostist kiiresti või sagedasti muuta, et tagada epidemioloogilises olukorras efektiivsus. Vastavalt epidemioloogilisele olukorrale, kus vaktsiini kavatsetakse kasutada, võib valmistoote koostamiseks valida toimikus sisalduvate tüvede hulgast mitu tüve.

V.3.3. Iga mitmetüvelise viiruse toimik on kohaldatav ainult ühe konkreetse haiguse ühe viiruseliigi, bakteriperekonna või vektori suhtes; mitmetüveliste viiruste toimikus ei tohi käsitleda erinevatesse sugukondadesse, perekondadesse või liikidesse kuuluvate viiruste segusid või eri sugukondadesse või perekondadesse kuuluvaid baktereid.

V.3.4. Kui mitmetüvelise toimiku müügiloa uute taotluste puhul ei ole veel loodud konkreetse viiruse/bakteri/haiguse vastu kasutamiseks lubatud mitmetüvelist vaktsiini, kinnitab amet enne taotluse esitamist mitmetüvelise toimiku kasutamise sobivust.

V.3.5. Mitmetüveliste viiruste toimikute esitamine on kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste suunistega.

V.4. **Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia**

V.4.1. Põhimõtted

V.4.1.1. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia on kogum tehnoloogiaid, mille puhul kasutatakse tavaliselt põhikandjat või vektorit, mida modifitseeritakse iga platvormilt saadud vaktsiini jaoks erineva antigeeni või antigeenide kogumiga. See hõlmab muu hulgas valgupõhiseid platvorme (viirusetaolised osakesed), DNA-vaktsiini platvorme, mRNA-põhiseid platvorme, replikoone (isereplikatsiooniga RNA) ning viirus- ja bakterivektor-vaktsiine.

V.4.1.2. Vaktsiiniplatvormi tehnoloogia põhjal valmistatud immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa taotlustele kohaldatakse leebemaid andmenõudeid. Konkreetse sihtliigi jaoks ettenähtud platvormitehnoloogial põhineva esimese toote kohta esitab valmistaja täieliku toimiku. Platvormitehnoloogial põhineva esimese (täieliku) toimiku esitamise ajal võib taotleja paralleelselt esitada platvormi tehnoloogia põhitoimiku, mis sisaldab kõiki platvormiga seotud andmeid, mille puhul on olemas piisav teaduslik kindlus, mis jääb muutumatuks, olenemata platvormile lisatud huvipakkuva(te)st antigeeni(de)st/geeni(de)st. Platvormitehnoloogia põhitoimikusse lisatavate andmete laad sõltub platvormi tüübist.

V.4.1.3. Kui platvormitehnoloogia põhitoimik on sertifitseeritud, võib sertifikaati kasutada selleks, et täita asjakohaseid andmenõudeid samal platvormil põhinevate ja samadele sihtliikidele mõeldud uutes müügilubade taotlustes.

V.4.2. Hindamine ja sertifitseerimine

V.4.2.1. Platvormitehnoloogia põhitoimikute esitamisel järgitakse ameti avaldatud asjakohaseid suuniseid. Amet hindab platvormitehnoloogia põhitoimikut teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse platvormitehnoloogia põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kõikjal liidus.

V.4.2.2. Liidus lubatud vaktsiini platvormitehnoloogia põhitoimiku sisu muutmise korral viib amet läbi teadusliku ja tehnilise hindamise.

V.4.2.3. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet platvormitehnoloogia põhitoimiku jaoks välja liidu õigusaktidele vastavuse sertifikaadi.

V.5. **Müügiloa saanud homöopaatilised veterinaarravimid**

V.5.1. **Kvaliteet (2. osa)**

Ala II.2 sätted. 2. osa kohaldatakse artikli 85 lõikes 2 osutatud homöopaatiliste veterinaarravimite loadokumentide suhtes järgmiste muudatustega.

V.5.2. **Terminoloogia**

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatilise algmaterjali ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajaduse korral esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

V.5.3. **Lähteainete kontrollimine**

Lähteaineid (s.o kõiki valmis lubatud homöopaatilise veterinaarravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, sealhulgas tooraine ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise algmaterjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toorainete suhtes ning valmistamisprotsessi vaheetappide suhtes kuni homöopaatilise valmistoote koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui kasutatakse toksilist komponenti, tuleks võimalusel selle esinemist lõpplahjenduses kontrollida. Kui see ei ole võimalik suure lahjendusastme tõttu, kontrollitakse toksilist komponenti tavaliselt varasemas etapis. Kirjeldatakse täielikult iga valmistamisprotsessi etappi alates lähteainetest kuni valmisravimi koostisse kuulva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

V.5.4. **Valmistoote kontrolltestid**

Valmis homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid. Taotleja põhjendab nõuetekohaselt kõiki erandeid.

Identifitseeritakse ja analüüsitakse kõiki toksikoloogilisest aspektist olulisi komponente. Kui põhjendatakse, et kõikide toksikoloogiliselt asjakohaste komponentide identifitseerimine ja/või analüüsimine ei ole võimalik näiteks suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, tõendatakse kvaliteeti valmistamis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

V.5.5. **Stabiilsustestid**

Tuleb tõendada valmistoote stabiilsust. Homöopaatiliste algmaterjalide stabiilsusandmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/tõhustamistele. Kui toimeaine identifitseerimine või analüüsimine ei ole lahjendusastme tõttu võimalik, võib arvesse võtta ravimvormi stabiilsusandmeid.

V.5.6. **Ohutusdokumendid (3. osa)**

3. osa kohaldatakse käesoleva määruse artikli 4 punktis 10 viidatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes koos järgneva täpsustusega, ilma et see piiraks komisjoni määruse (EL) nr 37/2010 ([7]) (mis käsitleb farmakoloogilisi toimeaineid ja nende liigitust loomsetes toiduainetes sisalduvate jääkide piirnormide järgi) sätete kohaldamist.

Mis tahes teabe puudumist põhjendatakse, näiteks selgitatakse, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.“

([7]) Komisjoni 22. detsembri 2009. aasta määrus (EL) nr 37/2010, mis käsitleb farmakoloogilisi toimeaineid ja nende liigitust loomsetes toiduainetes sisalduvate jääkide piirnormide järgi (ELT L 15, 20.1.2010, lk 1).