

Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document

► **B** **RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**
du 11 décembre 2018
relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)
(JO L 4 du 7.1.2019, p. 43)

Modifié par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
► <u>M1</u>	Règlement délégué (UE) 2021/805 de la Commission du 8 mars 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Règlement délégué (UE) 2023/183 de la Commission du 23 novembre 2022	L 26	7	30.1.2023

Rectifié par:

- **C1** Rectificatif, JO L 163 du 20.6.2019, p. 112 (2019/6)



**RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET
DU CONSEIL**

du 11 décembre 2018

**relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive
2001/82/CE**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

CHAPITRE I

OBJET, CHAMP D'APPLICATION ET DÉFINITIONS

Article premier

Objet

Le présent règlement établit les règles applicables à la mise sur le marché, à la fabrication, à l'importation, à l'exportation, à la délivrance, à la distribution, à la pharmacovigilance, au contrôle et à l'utilisation des médicaments vétérinaires.

Article 2

Champ d'application

1. Le présent règlement s'applique aux médicaments vétérinaires préparés industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel et destinés à être mis sur le marché.
2. Outre les médicaments visés au paragraphe 1 du présent article, les articles 94 et 95 s'appliquent également aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires.
3. Les articles 94, 105, 108, 117, 120, 123 et 134 s'appliquent non seulement aux produits visés au paragraphe 1 du présent article mais également aux médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes ou d'antigènes issus d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé..
4. Par dérogation aux paragraphes 1 et 2 du présent article, seuls les articles 55, 56, 94, 117, 119, 123 et 134, ainsi que le chapitre IV, section 5, s'appliquent aux médicaments vétérinaires autorisés conformément à l'article 5, paragraphe 6.
5. Par dérogation au paragraphe 1 du présent article, les articles 5 à 15, 17 à 33, 35 à 54, 57 à 72, 82 à 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 à 116, 128, 130 et 136 ne s'appliquent pas aux médicaments vétérinaires homéopathiques enregistrés conformément à l'article 86.
6. Outre les médicaments visés au paragraphe 1 du présent article, le chapitre VII s'applique également:
 - a) aux substances présentant des propriétés anabolisantes, anti-infectieuses, antiparasitaires, anti-inflammatoires, hormonales, stupéfiantes ou psychotropes et susceptibles d'être utilisées chez l'animal;
 - b) aux médicaments vétérinaires préparés en pharmacie ou par une personne autorisée à le faire en vertu du droit national, conformément à une ordonnance vétérinaire pour un animal déterminé ou un petit groupe d'animaux (ci-après dénommée «préparation magistrale»);

▼B

- c) aux médicaments vétérinaires préparés en pharmacie conformément aux instructions d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement à l'utilisateur final (ci-après dénommée «préparation officinale»). Cette préparation officinale est soumise à une ordonnance vétérinaire lorsqu'elle est destinée à des animaux producteurs d'aliments.
7. Le présent règlement ne s'applique pas:
- a) aux médicaments vétérinaires contenant des cellules ou tissus autologues ou allogéniques qui n'ont pas été soumis à un processus industriel;
- b) aux médicaments vétérinaires à base d'isotopes radioactifs;
- c) aux additifs pour l'alimentation animale au sens de l'article 2, paragraphe 2, point a), du règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾;
- d) aux médicaments vétérinaires destinés à la recherche et au développement;
- e) aux aliments médicamenteux et aux produits intermédiaires tels que définis à l'article 3, paragraphe 2, points a) et b), du règlement (UE) 2019/4;
8. Le présent règlement, à l'exception de ce qui a trait à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, est sans préjudice des dispositions nationales en matière de redevances.
9. Rien dans le présent règlement n'empêche un État membre de maintenir ou d'établir sur son territoire les mesures de contrôle nationales qu'il juge appropriées en ce qui concerne les substances stupéfiantes et psychotropes.

*Article 3***Conflits de lois**

1. Lorsqu'un médicament vétérinaire visé à l'article 2, paragraphe 1, du présent règlement relève également du champ d'application du règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾ ou de celui du règlement (CE) n° 1831/2003 et qu'il y a conflit entre le présent règlement et le règlement (UE) n° 528/2012 ou le règlement (CE) n° 1831/2003, le présent règlement prévaut.

2. Aux fins du paragraphe 1 du présent article, la Commission peut, par voie d'actes d'exécution, décider qu'un produit spécifique ou un groupe de produits doit être considéré comme un médicament vétérinaire. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 4***Définitions**

Aux fins du présent règlement, on entend par:

⁽¹⁾ Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux (JO L 268 du 18.10.2003, p. 29).

⁽²⁾ Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (JO L 167 du 27.6.2012, p. 1).

▼B

- 1) «médicament vétérinaire»: toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes:
 - a) elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales;
 - b) elle a pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique;
 - c) elle a pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical;
 - d) elle a pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux;
- 2) «substance»: toute matière d'origine suivante:
 - a) humaine;
 - b) animale;
 - c) végétale;
 - d) chimique;
- 3) «substance active»: toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé dans la fabrication d'un médicament vétérinaire et qui, lorsqu'il est utilisé pour sa production, devient un principe actif dudit médicament;
- 4) «excipient»: tout composant d'un médicament vétérinaire autre qu'une substance active ou matériaux d'emballage;
- 5) «médicament vétérinaire immunologique»: un médicament vétérinaire destiné à être administré à un animal en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer son état d'immunité;
- 6) «médicament vétérinaire biologique»: un médicament vétérinaire dont l'une des substances actives est une substance biologique;
- 7) «substance biologique»: une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance du processus de production et de son contrôle;
- 8) «médicament vétérinaire de référence»: un médicament vétérinaire autorisé conformément aux articles 44, 47, 49, 52, 53 ou 54, tels que visés à l'article 5, paragraphe 1, sur la base d'une demande présentée conformément à l'article 8;
- 9) «médicament vétérinaire générique»: un médicament vétérinaire qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire de référence et pour lequel la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence a été démontrée;
- 10) «médicament vétérinaire homéopathique»: un médicament vétérinaire obtenu à partir de souches homéopathiques conformément à un procédé de fabrication homéopathique décrit par la Pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans les États membres;

▼B

- 11) «résistance aux antimicrobiens»: l'aptitude d'un micro-organisme à survivre ou à se développer en présence d'une concentration d'un agent antimicrobien habituellement suffisant pour inhiber ou tuer des micro-organismes des mêmes espèces;
- 12) «antimicrobien»: toute substance ayant une action directe sur les micro-organismes et utilisée pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses, dont les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires;
- 13) «antiparasitaire»: une substance qui tue les parasites ou empêche leur développement, utilisée en vue de traiter ou de prévenir une infection, une infestation ou une maladie causée ou transmise par des parasites, y compris des substances ayant des propriétés répulsives;
- 14) «antibactérien»: toute substance ayant une action directe sur les bactéries et utilisée pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses;
- 15) «métaphylaxie»: l'administration d'un médicament à un groupe d'animaux après qu'un diagnostic d'une maladie clinique a été établi pour une partie du groupe, dans le but de traiter les animaux cliniquement malades et d'enrayer la propagation de la maladie aux animaux en contact étroit avec les animaux malades et exposés au risque de contamination, et qui peuvent déjà être infectés de manière subclinique;
- 16) «prophylaxie»: l'administration d'un médicament à un animal ou à un groupe d'animaux avant l'apparition de signes cliniques de maladie, dans le but d'empêcher qu'une maladie ou une infection se déclare;
- 17) «essai clinique»: une étude qui a pour but d'étudier, dans des conditions de terrain, l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire dans des conditions normales d'élevage ou dans le cadre de pratiques vétérinaires normales en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification de celle-ci;
- 18) «étude préclinique»: une étude qui ne relève pas de la définition de l'essai clinique et qui a pour but d'étudier l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification de celle-ci;
- 19) «rapport bénéfice/risque»: une évaluation des effets positifs du médicament vétérinaire au regard des risques suivants liés à son utilisation:
 - a) tout risque pour la santé animale ou humaine lié à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité des médicaments vétérinaires;
 - b) tout risque d'effet indésirable sur l'environnement;
 - c) tout risque lié au développement de résistance;
- 20) «dénomination commune»: la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour une substance ou, à défaut, la dénomination généralement utilisée;
- 21) «nom du médicament vétérinaire»: la dénomination, qui peut être soit un nom inventé ne pouvant être confondu avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique accompagnée d'une marque commerciale ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

▼B

- 22) «dosage»: la teneur en substances actives d'un médicament vétérinaire, exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de masse selon la forme pharmaceutique;
- 23) «autorité compétente»: une autorité désignée par un État membre conformément à l'article 137;
- 24) «étiquetage»: les mentions portées sur le conditionnement primaire ou sur l'emballage extérieur;
- 25) «conditionnement primaire»: le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament vétérinaire;
- 26) «emballage extérieur»: l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;
- 27) «notice»: une notice documentaire concernant un médicament vétérinaire, qui contient des informations permettant d'en assurer une utilisation sûre et efficace;
- 28) «lettre d'accès»: un document original, signé par le propriétaire des données ou son représentant, stipulant que ces données peuvent être utilisées au profit du demandeur par les autorités compétentes, par l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommée «Agence») ou par la Commission aux fins du présent règlement;
- 29) «marché limité»: un marché pour l'un des types de médicaments suivants:
 - a) des médicaments vétérinaires destinés au traitement ou à la prévention de maladies peu fréquentes ou dans des aires géographiques limitées;
 - b) des médicaments vétérinaires destinés à des espèces animales autres que les bovins, les moutons élevés pour leur viande, les porcs, les poulets, les chiens et les chats;
- 30) «pharmacovigilance»: la science et les activités liées à la détection, à l'analyse, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables présumés ou de tout autre problème en rapport avec le médicament;
- 31) «dossier permanent du système de pharmacovigilance»: une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments vétérinaires autorisés;
- 32) «contrôle»: toute tâche réalisée par une autorité compétente pour vérifier la conformité avec le présent règlement;
- 33) «ordonnance vétérinaire»: un document délivré par un vétérinaire pour un médicament vétérinaire ou pour un médicament à usage humain administré aux animaux;
- 34) «temps d'attente»: la période minimale entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire à un animal et l'obtention de denrées alimentaires provenant de cet animal qui, dans des conditions normales d'utilisation, est nécessaire pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités nocives pour la santé publique;
- 35) «mise sur le marché»: la première mise à disposition d'un médicament vétérinaire sur l'ensemble du marché de l'Union ou, le cas échéant, dans un ou plusieurs États membres;

▼B

- 36) «distribution en gros»: toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments vétérinaires, dans une logique de profit ou non, exception faite de la délivrance au détail de médicaments vétérinaires au public;
- 37) «espèces aquatiques»: espèces visées à l'article 4, paragraphe 3, du règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾;
- 38) «animaux producteurs d'aliments»: animaux destinés à la consommation tels que définis à l'article 2, point b), du règlement (CE) n° 470/2009;
- 39) «modification»: changement apporté aux termes de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire au sens de l'article 36;
- 40) «publicité de médicaments vétérinaires»: toute représentation, sous quelque forme que ce soit, liée à des médicaments vétérinaires, en vue de promouvoir la délivrance, la distribution, la vente, la prescription ou l'utilisation de médicaments vétérinaires, y compris la fourniture d'échantillons et le parrainage;
- 41) «processus de gestion des signaux»: processus de surveillance active des données de pharmacovigilance relatives aux médicaments vétérinaires dans le but de les évaluer et de déterminer si le rapport bénéfice/risque de ces médicaments a évolué, en vue de détecter les risques pour la santé animale ou publique et pour la protection de l'environnement;
- 42) «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement»: situation qui présente une forte probabilité qu'un risque grave résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire affecte la santé humaine ou animale ou l'environnement;
- 43) «médicament vétérinaire de thérapie innovante»:
- a) un médicament vétérinaire spécifiquement conçu pour la thérapie génique, la médecine régénérative, l'ingénierie des tissus, la thérapie par les produits sanguins ou par les phages;
 - b) un médicament vétérinaire issu des nanotechnologies; ou
 - c) toute autre thérapie considérée comme un domaine émergent en médecine vétérinaire;
- 44) «unité épidémiologique»: unité épidémiologique au sens de l'article 4, point 39, du règlement (UE) 2016/429.

⁽³⁾ Règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles et modifiant et abrogeant certains actes dans le domaine de la santé animale («législation sur la santé animale») (JO L 84 du 31.3.2016, p. 1).



CHAPITRE II

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ — DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET RÈGLES RELATIVES AUX DEMANDES

Section 1

Dispositions générales

Article 5

Autorisations de mise sur le marché

1. Un médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché que lorsqu'une autorisation de mise sur le marché de ce produit a été octroyée par une autorité compétente ou par la Commission, le cas échéant, conformément aux articles 44, 47, 49, 52, 53 ou 54.
2. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire est valable pour une durée illimitée.
3. Les décisions d'octroyer, de refuser, de suspendre, de retirer ou de modifier une autorisation de mise sur le marché sont rendues publiques.
4. Les autorisations de mise sur le marché pour des médicaments vétérinaires ne sont octroyées qu'aux demandeurs établis dans l'Union. L'obligation d'être établi dans l'Union s'applique également aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché.
5. Une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire destiné à un ou plusieurs animaux d'une espèce productrice d'aliments ne peut être octroyée que si la substance pharmacologiquement active est autorisée au titre du règlement (CE) n° 470/2009 ou de tout acte adopté sur la base de celui-ci pour l'espèce animale concernée.
6. Pour les médicaments vétérinaires destinés aux animaux qui sont exclusivement des animaux de compagnie: animaux d'aquarium ou de bassin, poissons d'ornement, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium, petits rongeurs, furets et lapins, les États membres peuvent autoriser des dérogations au présent article, sous réserve que ces médicaments vétérinaires ne soient pas soumis à une ordonnance vétérinaire et que toutes les mesures nécessaires soient prises par l'État membre pour empêcher l'utilisation non autorisée de ces médicaments vétérinaires pour d'autres animaux.

Article 6

Introduction des demandes d'autorisations de mise sur le marché

1. Les demandes d'autorisations de mise sur le marché sont soumises à l'autorité compétente lorsqu'elles ont trait à l'octroi d'autorisations de mise sur le marché conformément à l'une des procédures suivantes:
 - a) la procédure nationale établie aux articles 46 et 47;
 - b) la procédure décentralisée établie aux articles 48 et 49;
 - c) la procédure de reconnaissance mutuelle établie aux articles 51 et 52;
 - d) la procédure de reconnaissance ultérieure établie à l'article 53.
2. Les demandes d'autorisations de mise sur le marché sont soumises à l'Agence lorsqu'elles concernent l'octroi d'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée établie aux articles 42 à 45.

▼B

3. Les demandes visées aux paragraphes 1 et 2 sont introduites par voie électronique en utilisant les formats mis à disposition par l'Agence.
4. Le demandeur est responsable de l'exactitude des informations et de la documentation qu'il soumet avec sa demande.
5. Dans les 15 jours de la réception de la demande, l'autorité compétente, ou l'Agence, le cas échéant, confirme par une notification au demandeur que toutes les informations et la documentation requises conformément à l'article 8 ont été présentées, et l'informe de la validité ou non de sa demande.
6. Si l'autorité compétente ou l'Agence, le cas échéant, estime que la demande est incomplète, elle en informe le demandeur et fixe un délai pour la soumission des informations et de la documentation manquantes. Si le demandeur ne fournit pas les informations et la documentation manquantes dans le délai imparti, la demande est considérée comme ayant été retirée.
7. Si le demandeur ne fournit pas une traduction complète de la documentation requise dans un délai de six mois après avoir reçu les informations visées à l'article 49, paragraphe 7, à l'article 52, paragraphe 8, ou à l'article 53, paragraphe 2, la demande est considérée comme ayant été retirée.

*Article 7***Langues**

1. La ou les langues dans laquelle ou lesquelles est rédigé le résumé des caractéristiques du produit et les informations figurant sur l'étiquetage et dans la notice sont, sauf indication contraire de l'État membre, une ou des langues officielles de l'État membre dans lequel le médicament vétérinaire est mis à disposition sur le marché.
2. L'étiquetage des médicaments vétérinaires peut être multilingue.

Section 2**Exigences relatives au dossier***Article 8***Données à fournir avec la demande**

1. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché comporte:
 - a) les informations énumérées à l'annexe I;
 - b) la documentation technique nécessaire pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, conformément aux exigences fixées à l'annexe II;
 - c) un résumé du dossier permanent du système de pharmacovigilance.
2. Lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire antimicrobien, le dossier comporte, outre les informations, la documentation technique et le résumé énumérés au paragraphe 1:

▼B

- a) une documentation relative aux risques directs ou indirects pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement liés à l'utilisation chez l'animal du médicament vétérinaire antimicrobien en cause;
- b) des informations relatives aux mesures d'atténuation du risque permettant de limiter le développement de résistance aux antimicrobiens liée à l'utilisation du médicament vétérinaire en cause.

3. Lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire destiné à des animaux producteurs d'aliments et contenant des substances pharmacologiquement actives qui ne sont pas autorisées au titre du règlement (CE) n° 470/2009 et de tout acte adopté sur la base de celui-ci pour les espèces animales concernées, un document attestant qu'une demande conforme en vue de la fixation de limites maximales de résidus a été soumise à l'Agence conformément à ce règlement est fourni en complément des informations, de la documentation technique et du résumé énumérés au paragraphe 1 du présent article.

4. Le paragraphe 3 du présent article ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires destinés à des animaux de la famille des équidés qui ont été déclarés comme n'étant pas destinés à l'abattage pour la consommation humaine dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 114, paragraphe 1, point c), du règlement (UE) 2016/429 et dans tout acte adopté sur la base de celui-ci, et les substances actives contenues dans ces médicaments vétérinaires ne sont pas autorisées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 ou à tout acte adopté sur la base de celui-ci.

5. Lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil⁽⁴⁾ ou consistant en de tels organismes, le dossier comporte, outre les informations, la documentation technique et le résumé énumérés au paragraphe 1 du présent article, les renseignements suivants:

- a) une copie du consentement écrit des autorités compétentes à la dissémination volontaire des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement à des fins de recherche et de développement, comme prévu à la partie B de la directive 2001/18/CE;
- b) le dossier technique complet fournissant les informations requises conformément aux annexes III et IV de la directive 2001/18/CE;
- c) l'évaluation des risques pour l'environnement effectuée conformément aux principes exposés dans l'annexe II de la directive 2001/18/CE; et
- d) les résultats de toute étude effectuée à des fins de recherche ou de développement.

6. Lorsque la demande est présentée conformément à la procédure nationale établie aux articles 46 et 47, le demandeur soumet, outre les informations, la documentation technique et le résumé énumérés au paragraphe 1 du présent article, une déclaration attestant qu'il n'a pas introduit de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament vétérinaire dans un autre État membre ou dans l'Union et, le cas échéant, qu'aucune autorisation de mise sur le marché n'a été octroyée dans un autre État membre ou dans l'Union.

⁽⁴⁾ Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1).



Section 3

Essais cliniques

Article 9

Essais cliniques

1. La demande d'approbation d'un essai clinique est introduite, conformément au droit national applicable, auprès d'une autorité compétente de l'État membre dans lequel l'essai clinique doit avoir lieu.
2. L'approbation d'un essai clinique est subordonnée à l'exclusion de la chaîne alimentaire des animaux producteurs d'aliments utilisés dans les essais cliniques ou de leurs produits sauf si un temps d'attente approprié a été fixé par l'autorité compétente:
3. L'autorité compétente rend une décision quant à l'approbation ou au refus d'un essai clinique dans les 60 jours qui suivent la réception d'une demande conforme.
4. Les essais cliniques sont effectués en tenant dûment compte des lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH).
5. Les données provenant d'essais cliniques sont jointes à la demande d'autorisation de mise sur le marché aux fins de fournir la documentation visée à l'article 8, paragraphe 1, point b).
6. Les données provenant d'essais cliniques conduits hors de l'Union ne peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché que si ces essais ont été conçus, exécutés et notifiés conformément aux lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques du VICH.

Section 4

Étiquetage et notice

Article 10

Étiquetage du conditionnement primaire des médicaments vétérinaires

1. Le conditionnement primaire d'un médicament vétérinaire comporte les informations suivantes et, sous réserve de l'article 11, paragraphe 4, ne comporte pas d'autre information que:
 - a) le nom du médicament vétérinaire suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
 - b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou une masse déterminés, en utilisant les dénominations communes;
 - c) le numéro du lot, précédé de la mention «Lot»;
 - d) le nom, la dénomination sociale ou le logo du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
 - e) les espèces cibles;
 - f) la date de péremption au format «mm/aaaa», précédée de l'abréviation «Exp.»;
 - g) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

▼B

- h) la voie d'administration; et
 - i) le cas échéant, le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul.
2. Les informations visées au paragraphe 1 du présent article figurent en caractères facilement lisibles et clairement compréhensibles ou sous la forme d'abréviations ou de pictogrammes communs à l'ensemble de l'Union, tels qu'énumérés conformément à l'article 17, paragraphe 2.
3. Sans préjudice du paragraphe 1, un État membre peut décider que, sur le conditionnement primaire d'un médicament vétérinaire mis à disposition sur son territoire, un code d'identification soit ajouté aux informations requises en vertu du paragraphe 1.

*Article 11***Étiquetage de l'emballage extérieur des médicaments vétérinaires**

1. L'emballage extérieur d'un médicament vétérinaire comporte les informations suivantes et ne comporte pas d'autre information que:

- a) les informations visées à l'article 10, paragraphe 1;
- b) le contenu en masse, en volume ou en nombre d'unités de conditionnement primaire du médicament vétérinaire;
- c) une mise en garde précisant que le médicament vétérinaire doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants;
- d) une mise en garde précisant que le médicament vétérinaire est «à usage vétérinaire uniquement»;
- e) sans préjudice de l'article 14, paragraphe 4, une recommandation de lire la notice;
- f) dans le cas des médicaments vétérinaires homéopathiques, la mention «médicament vétérinaire homéopathique»;
- g) dans le cas de médicaments vétérinaires non soumis à la présentation d'une ordonnance vétérinaire, la ou les indications;
- h) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Un État membre peut décider que, sur l'emballage extérieur d'un médicament vétérinaire mis à disposition sur son territoire, un code d'identification soit ajouté aux informations requises en vertu du paragraphe 1. Ce code peut être utilisé pour remplacer le numéro de l'autorisation de mise sur le marché visé au paragraphe 1, point h).

3. Les informations visées au paragraphe 1 du présent article figurent en caractères facilement lisibles et clairement compréhensibles ou sous la forme d'abréviations ou de pictogrammes communs à l'ensemble de l'Union, tels qu'énumérés conformément à l'article 17, paragraphe 2.

4. En l'absence d'emballage extérieur, toutes les informations énumérées aux paragraphes 1 et 2 sont portées sur le conditionnement primaire.

*Article 12***Étiquetage des unités de conditionnement primaire de petite taille**

1. Par dérogation à l'article 10, les unités de conditionnement primaire qui sont trop petites pour que les informations visées dans ledit article puissent y figurer de manière lisible comportent les informations suivantes et ne comportent pas d'autre information que:

- a) le nom du médicament vétérinaire;

▼B

- b) la composition quantitative des substances actives;
 - c) le numéro du lot, précédé de la mention «Lot»;
 - d) la date de péremption au format «mm/aaaa», précédée de l'abréviation «Exp.».
2. Les unités de conditionnement primaire visées au paragraphe 1 du présent article possèdent un emballage extérieur portant les informations visées à l'article 11, paragraphes 1, 2 et 3.

*Article 13***Informations supplémentaires sur le conditionnement primaire ou l'emballage extérieur des médicaments vétérinaires**

Par dérogation à l'article 10, paragraphe 1, à l'article 11, paragraphe 1, et à l'article 12, paragraphe 1, les États membres peuvent, sur leur territoire et à la demande du demandeur, autoriser ce dernier à faire figurer sur le conditionnement primaire ou sur l'emballage extérieur d'un médicament vétérinaire des informations supplémentaires utiles qui soient compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, et qui ne soient pas une publicité pour le médicament vétérinaire.

*Article 14***Notice des médicaments vétérinaires**

1. Une notice pour chaque médicament vétérinaire est rendue aisément accessible par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Cette notice comporte au moins les informations suivantes:
- a) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du fabricant et, le cas échéant, du représentant du titulaire;
 - b) le nom du médicament, suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
 - c) la composition qualitative et quantitative de la ou des substances actives;
 - d) les espèces cibles, la posologie pour chaque espèce, le mode et la voie d'administration et, s'il y a lieu, les indications nécessaires à une administration correcte;
 - e) les indications d'utilisation;
 - f) les contre-indications et effets indésirables;
 - g) le cas échéant, le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul;
 - h) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
 - i) les informations essentielles pour la protection de la sécurité ou de la santé, y compris toute précaution particulière relative à l'utilisation du médicament et toute autre mise en garde;
 - j) les informations relatives aux systèmes de collecte visés à l'article 117 qui sont applicables au médicament vétérinaire concerné;
 - k) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;
 - l) les coordonnées du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de son représentant, le cas échéant, afin de notifier d'éventuels effets indésirables présumés;
 - m) la classification du médicament vétérinaire telle que visée à l'article 34.

▼B

2. La notice peut comporter des informations supplémentaires concernant la distribution, la détention ou toute mesure de précaution nécessaire en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché, à condition que ces informations n'aient aucun caractère promotionnel. Lorsqu'elles figurent dans la notice, ces informations supplémentaires doivent être clairement séparées des informations visées au paragraphe 1.

3. La notice doit être rédigée et conçue de façon à être lisible, claire et intelligible, dans un langage compréhensible par le public. Les États membres peuvent décider de les mettre à disposition sous forme papier ou électronique, voire les deux.

4. Par dérogation au paragraphe 1, les informations requises conformément au présent article peuvent aussi être fournies sur l'emballage du médicament vétérinaire.

*Article 15***Exigences générales concernant les informations relatives aux médicaments**

Les informations énumérées aux articles 10 à 14 sont conformes au résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 35.

*Article 16***Notice des médicaments vétérinaires homéopathiques enregistrés**

Par dérogation à l'article 14, paragraphe 1, la notice des médicaments vétérinaires homéopathiques enregistrés conformément à l'article 86 comporte, au minimum, les informations suivantes:

- a) la dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en utilisant les symboles de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, des pharmacopées utilisées de façon officielle dans les États membres;
- b) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant;
- c) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration;
- d) la forme pharmaceutique;
- e) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- f) les espèces cibles et, le cas échéant, la posologie pour chaque espèce;
- g) une mise en garde spéciale, si nécessaire, pour le médicament vétérinaire homéopathique;
- h) le numéro d'enregistrement;
- i) le temps d'attente, s'il y a lieu;
- j) la mention «médicament vétérinaire homéopathique».



Article 17

Compétences d'exécution en ce qui concerne la section 4

1. Le cas échéant, la Commission établit, au moyen d'actes d'exécution, des règles uniformes concernant les codes d'identification visés à l'article 10, paragraphe 3, et à l'article 11, paragraphe 2. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.
2. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une liste des abréviations et des pictogrammes communs à l'ensemble de l'Union à utiliser aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 2, et de l'article 11, paragraphe 3. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.
3. La Commission établit, au moyen d'actes d'exécution, des règles uniformes concernant la taille des unités de conditionnement primaire de petite taille visées à l'article 12. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

Sections 5

Exigences spécifiques applicables aux médicaments vétérinaires génériques, hybrides ou contenant une association de substances actives et aux demandes fondées sur un consentement éclairé ou sur des données bibliographiques

Article 18

Médicaments vétérinaires génériques

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), il n'est pas exigé que le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire générique comprenne la documentation relative à la sécurité et à l'efficacité si toutes les conditions suivantes sont remplies:
 - a) des études de biodisponibilité ont démontré la bioéquivalence d'un médicament vétérinaire générique avec le médicament vétérinaire de référence ou une justification est fournie quant à la raison pour laquelle de telles études n'ont pas été réalisées;
 - b) la demande satisfait aux exigences fixées à l'annexe II;
 - c) le demandeur démontre que la demande concerne un médicament vétérinaire générique d'un médicament vétérinaire de référence pour lequel la période de protection de la documentation technique prévue aux articles 39 et 40 a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans.
2. Lorsque la substance active d'un médicament vétérinaire générique consiste en sels, esters, éthers, isomères et mélanges d'isomères, complexes ou dérivés différant de la substance active utilisée dans le

▼B

médicament vétérinaire de référence, elle est considérée comme étant la même substance active que celle utilisée dans le médicament vétérinaire de référence, sauf si la différence est significative en ce qui concerne des propriétés au regard de l'innocuité ou de l'efficacité. Lorsque la différence est significative en ce qui concerne ces propriétés, le demandeur fournit des informations supplémentaires destinées à apporter la preuve de l'innocuité ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés de la substance active autorisée du médicament vétérinaire de référence.

3. Lorsque plusieurs formes pharmaceutiques orales à libération immédiate d'un médicament vétérinaire générique sont présentées, elles sont considérées comme étant une même forme pharmaceutique.

4. Lorsque le médicament vétérinaire de référence n'est pas autorisé dans l'État membre dans lequel la demande concernant le médicament vétérinaire générique est déposée, ou lorsque la demande est présentée conformément à l'article 42, paragraphe 4, et le médicament vétérinaire de référence est autorisé dans un État membre, le demandeur précise dans sa demande l'État membre dans lequel le médicament vétérinaire de référence a été autorisé.

5. Le cas échéant, l'autorité compétente ou l'Agence peut demander des informations sur le médicament vétérinaire de référence auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il est autorisé. Ces informations sont transmises à l'entité requérante dans les 30 jours de la réception de la demande.

6. Le résumé des caractéristiques du produit du médicament vétérinaire générique est essentiellement similaire à celui du médicament vétérinaire de référence. Cette exigence ne s'applique toutefois pas aux parties du résumé des caractéristiques du produit du médicament vétérinaire de référence qui renvoient à des indications ou à des formes pharmaceutiques qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament vétérinaire générique est autorisé.

7. Une autorité compétente ou l'Agence peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il fournisse les données de sécurité concernant les risques potentiels que le médicament vétérinaire générique ferait courir à l'environnement lorsque l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence a été octroyée avant le 1^{er} octobre 2005.

*Article 19***Médicaments vétérinaires hybrides**

1. Par dérogation à l'article 18, paragraphe 1, la fourniture des résultats d'études précliniques ou d'essais cliniques appropriés est requise lorsque le médicament vétérinaire ne présente pas toutes les caractéristiques d'un médicament vétérinaire générique, et ce pour une ou plusieurs des raisons suivantes:

▼B

- a) la ou les substances actives, les indications d'utilisation, le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration du médicament vétérinaire générique différent de ceux du médicament vétérinaire de référence;
- b) les études de biodisponibilité ne peuvent être utilisées pour démontrer la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence; ou
- c) il existe des différences entre le médicament vétérinaire biologique et le médicament vétérinaire biologique de référence en ce qui concerne les matières premières ou les procédés de fabrication.

2. Les études précliniques ou essais cliniques concernant les médicaments vétérinaires hybrides peuvent être conduits avec des lots du médicament vétérinaire de référence autorisé dans l'Union ou dans un pays tiers.

Le demandeur démontre que le médicament vétérinaire de référence a été autorisé dans un pays tiers conformément à des exigences équivalentes à celles fixées dans l'Union pour le médicament vétérinaire de référence et que les deux médicaments sont si fortement similaires qu'ils peuvent se substituer l'un à l'autre dans les essais cliniques.

*Article 20***Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives**

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), dans le cas de médicaments vétérinaires contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments vétérinaires autorisés, il n'est pas exigé de fournir des données sur la sécurité et l'efficacité de chaque substance active.

*Article 21***Demande fondée sur un consentement éclairé**

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire n'est pas tenu de fournir la documentation technique relative à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité s'il démontre la permission, sous la forme d'une lettre d'accès, d'utiliser cette documentation soumise concernant le médicament vétérinaire déjà autorisé.

*Article 22***Demande fondée sur des données bibliographiques**

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), le demandeur n'est pas tenu de fournir la documentation relative à la sécurité et à l'efficacité s'il démontre que les substances actives du médicament vétérinaire sont d'un usage vétérinaire bien établi dans l'Union depuis au moins dix ans et qu'elles présentent une efficacité documentée ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

2. La demande satisfait aux exigences fixées à l'annexe II.



Section 6

Autorisation de mise sur le marché pour un marché limité et dans des circonstances exceptionnelles

Article 23

Demandes concernant des marchés limités

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), le demandeur n'est pas tenu de fournir la documentation exhaustive en matière d'innocuité ou d'efficacité requise conformément à l'annexe II, si toutes les conditions suivantes sont remplies:

- a) le bénéfice que représente la disponibilité sur le marché du médicament vétérinaire pour la santé animale ou la santé publique l'emporte sur les risques inhérents au fait que certains documents n'ont pas été fournis;
- b) le demandeur apporte la preuve que le médicament vétérinaire est destiné à un marché limité.

2. Lorsqu'un médicament vétérinaire a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché conformément au présent article, le résumé des caractéristiques du produit indique clairement que seule une évaluation limitée de son innocuité ou de son efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Article 24

Validité d'une autorisation de mise sur le marché pour un marché limité et procédure de réexamen

1. Par dérogation à l'article 5, paragraphe 2, une autorisation de mise sur le marché pour un marché limité a une durée de validité de cinq ans.

2. Avant l'expiration de la période de validité de cinq ans visée au paragraphe 1 du présent article, les autorisations de mise sur le marché pour un marché limité octroyées conformément à l'article 23 sont réexaminées sur la base d'une demande du titulaire de ladite autorisation de mise sur le marché. Cette demande comprend une évaluation bénéfice-risque actualisée.

3. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour un marché limité soumet une demande de réexamen à l'autorité compétente qui a accordé l'autorisation ou à l'Agence, selon le cas, au moins six mois avant l'expiration de la période de validité de cinq ans visée au paragraphe 1 du présent article. La demande de réexamen se limite à démontrer que les conditions visées à l'article 23, paragraphe 1, continuent d'être satisfaites.

4. Lorsqu'une demande de réexamen a été soumise, l'autorisation de mise sur le marché pour un marché limité reste valable jusqu'à ce que l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, ait adopté une décision.

5. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, évalue les demandes de réexamen et de prolongation de la validité de l'autorisation de mise sur le marché.

Sur la base de cette évaluation, l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, prolonge la durée de validité de l'autorisation de mise sur le marché par périodes supplémentaires de cinq ans, si le rapport bénéfice-risque demeure positif.

▼B

6. L'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, peut à tout moment octroyer, en ce qui concerne un médicament vétérinaire autorisé pour un marché limité, une autorisation de mise sur le marché valable pour une durée illimitée, à condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour un marché limité soumette les données manquantes en matière d'innocuité ou d'efficacité visées à l'article 23, paragraphe 1.

*Article 25***Demandes dans des circonstances exceptionnelles**

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, point b), dans des circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou la santé publique, le demandeur peut présenter une demande qui ne répond pas à toutes les exigences dudit point, lorsque le bénéfice que représente la disponibilité immédiate sur le marché du médicament vétérinaire concerné pour la santé animale ou la santé publique l'emporte sur les risques inhérents au fait que certains documents relatifs à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité n'ont pas été fournis. Dans ce cas, le demandeur est tenu de démontrer que, pour des raisons objectives et vérifiables, certains documents relatifs à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité requis conformément à l'annexe II ne peuvent pas être fournis.

*Article 26***Termes de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

1. Dans les circonstances exceptionnelles visées à l'article 25, une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous réserve que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché remplisse une ou plusieurs des exigences suivantes:

- a) l'obligation de prévoir des conditions ou restrictions, concernant en particulier l'innocuité du médicament vétérinaire;
- b) l'obligation de notifier aux autorités compétentes ou à l'Agence, selon le cas, tout effet indésirable lié à l'utilisation du médicament vétérinaire;
- c) l'obligation de réaliser des études postérieures à l'autorisation.

2. Lorsqu'un médicament vétérinaire a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché conformément au présent article, le résumé des caractéristiques du produit indique clairement que seule une évaluation limitée de sa qualité, de son innocuité ou de son efficacité a été réalisée en raison du manque de données exhaustives en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité.

*Article 27***Validité d'une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles et procédure de réexamen**

1. Par dérogation à l'article 5, paragraphe 2, une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles a une durée de validité d'un an.

2. Avant l'expiration de la période de validité d'un an visée au paragraphe 1 du présent article, les autorisations de mise sur le marché octroyées conformément aux articles 25 et 26 sont réexaminées sur la base d'une demande du titulaire de cette autorisation de mise sur le marché. Cette demande comprend une évaluation bénéfice-risque actualisée.

▼B

3. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles soumet une demande de réexamen à l'autorité compétente qui a accordé l'autorisation ou à l'Agence, selon le cas, au moins trois mois avant l'expiration de la période de validité d'un an visée au paragraphe 1. La demande de réexamen démontre que les circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou à la santé publique demeurent inchangées.

4. Lorsqu'une demande de réexamen a été soumise, l'autorisation de mise sur le marché reste valable jusqu'à ce que l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, ait adopté une décision.

5. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, évalue la demande.

Sur la base de cette évaluation, l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, prolonge la validité de l'autorisation de mise sur le marché d'une durée d'un an, si le rapport bénéfice-risque demeure positif.

6. L'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, peut à tout moment octroyer une autorisation de mise sur le marché valable pour une durée illimitée, en ce qui concerne un médicament vétérinaire autorisé conformément aux articles 25 et 26, à condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumette les données manquantes en matière de qualité, d'innocuité ou d'efficacité visées à l'article 25.

Section 7**Instruction des demandes et base pour l'octroi des autorisations de mise sur le marché***Article 28***Instruction des demandes**

1. L'autorité compétente ou, selon le cas, l'Agence à laquelle la demande a été soumise conformément à l'article 6:

- a) vérifie que les données fournies sont conformes aux exigences énoncées à l'article 8;
- b) évalue le médicament vétérinaire au regard de la documentation fournie en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité;
- c) élabore une conclusion sur le rapport bénéfice-risque relatif au médicament vétérinaire.

2. Au cours de la procédure d'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes telles que visées à l'article 8, paragraphe 5, du présent règlement, l'Agence mène les consultations nécessaires auprès des organismes institués par l'Union ou les États membres conformément à la directive 2001/18/CE.



Article 29

Requêtes adressées à des laboratoires pendant l'instruction de demandes d'autorisation

1. L'autorité compétente ou l'Agence instruisant la demande, selon le cas, peut exiger du demandeur qu'il fournisse au laboratoire de référence de l'Union européenne, à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire qu'un État membre a désigné à cet effet, des échantillons qui sont nécessaires afin:

- a) d'analyser le médicament vétérinaire, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou ses autres composants en vue de s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande sont satisfaisantes;
- b) de vérifier que, dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la méthode d'analyse de détection proposée par le demandeur aux fins des essais de déplétion des résidus est satisfaisante et appropriée pour révéler la présence de résidus, en particulier ceux dont la teneur dépasse la limite maximale de résidus de la substance pharmacologiquement active fixée par la Commission conformément au règlement (CE) n° 470/2009, ainsi que pour la réalisation des contrôles officiels sur les animaux et les produits d'origine animale conformément au règlement (UE) 2017/625.

2. Les délais prévus aux articles 44, 47, 49, 52 et 53 sont suspendus jusqu'à ce que les échantillons requis conformément au paragraphe 1 du présent article soient fournis.

Article 30

Information relative aux fabricants dans les pays tiers

L'autorité compétente ou, selon le cas, l'Agence à laquelle la demande a été soumise conformément à l'article 6 s'assure, au travers de la procédure établie aux articles 88, 89 et 90, que les fabricants de médicaments vétérinaires dans des pays tiers sont en mesure de fabriquer le médicament vétérinaire concerné ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans la documentation présentée à l'appui du dossier de demande conformément à l'article 8, paragraphe 1. Une autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, peut demander à l'autorité concernée de lui soumettre des informations établissant que les fabricants de médicaments vétérinaires sont en mesure d'exercer les activités visées au présent article.

Article 31

Complément d'information réclamé au demandeur

L'autorité compétente ou, selon le cas, l'Agence à laquelle la demande est soumise conformément à l'article 6 informe le demandeur lorsque la documentation présentée à l'appui du dossier de demande est insuffisante. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, invite le demandeur à fournir un complément d'information dans un délai donné. En pareil cas, les délais prévus aux articles 44, 47, 49, 52 et 53 sont suspendus jusqu'à ce que le complément d'information ait été fourni.



Article 32

Retrait d'une demande

1. Le demandeur peut retirer la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise à une autorité compétente ou à l'Agence, selon le cas, à tout moment tant que la décision visée à l'article 44, 47, 49, 52 ou 53 n'a pas été prise.
2. Si un demandeur retire la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise à une autorité compétente ou à l'Agence, selon le cas, avant que l'instruction de la demande visée à l'article 28 ait été menée à bien, il communique les raisons de sa décision à l'autorité compétente ou, selon le cas, à l'Agence à laquelle la demande a été soumise conformément à l'article 6.
3. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, rend publique l'information selon laquelle la demande a été retirée, ainsi que le rapport ou, selon le cas, l'avis, s'il a été rédigé au préalable, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Article 33

Résultat de l'évaluation

1. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, examine la demande, conformément à l'article 28, et élabore respectivement un rapport d'évaluation ou un avis. En cas d'évaluation favorable, le rapport d'évaluation ou l'avis en question comportent les éléments suivants:
 - a) un résumé des caractéristiques du produit contenant les informations prévues à l'article 35;
 - b) les détails de toute condition ou restriction à laquelle la délivrance ou l'utilisation sûre et efficace du médicament vétérinaire concerné doit être subordonnée, y compris la classification d'un médicament vétérinaire conformément à l'article 34;
 - c) le texte de l'étiquetage et de la notice visé aux articles 10 à 14.
2. Dans le cas d'une évaluation défavorable, le rapport d'évaluation ou l'avis visé au paragraphe 1 comporte la justification des conclusions.

Article 34

Classification des médicaments vétérinaires

1. L'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, lorsqu'elle octroie une autorisation de mise sur le marché visée à l'article 5, paragraphe 1, classe les médicaments vétérinaires suivants comme étant subordonnés à la présentation d'une ordonnance vétérinaire:
 - a) les médicaments vétérinaires contenant des substances psychotropes ou des stupéfiants ou des substances fréquemment utilisées dans la fabrication illicite de ces drogues ou substances, y compris ceux visés par la convention unique des Nations unies de 1961 sur les stupéfiants telle que modifiée par le protocole de 1972, la convention des Nations unies de 1971 sur les substances psychotropes, la convention des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 ou par la législation de l'Union relative aux précurseurs de drogues;

▼B

- b) les médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs d'aliments;
- c) les médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- d) les médicaments vétérinaires destinés au traitement de processus pathologiques qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles ou à interférer avec le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs;
- e) les médicaments vétérinaires utilisés pour l'euthanasie des animaux;
- f) les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui a été autorisée depuis moins de cinq ans dans l'Union;
- g) les médicaments vétérinaires immunologiques;
- h) sans préjudice de la directive 96/22/CE du Conseil ⁽⁵⁾, les médicaments vétérinaires contenant des substances actives à effet hormonal ou thyrostatique ou des substances beta-agonistes.

2. L'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, peut, sans préjudice du paragraphe 1 du présent article, classer la délivrance d'un médicament vétérinaire comme étant subordonné à la présentation d'une ordonnance vétérinaire s'il est classé comme stupéfiant conformément au droit national ou si le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 35 prévoit des précautions particulières.

3. Par dérogation au paragraphe 1, l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, peut, sauf dans le cas des médicaments vétérinaires visés au paragraphe 1, points a), c), e) et h), classer la délivrance d'un médicament vétérinaire comme n'étant pas subordonnée à la présentation d'une ordonnance vétérinaire si toutes les conditions suivantes sont remplies:

- a) l'administration du médicament vétérinaire se limite aux formes pharmaceutiques ne nécessitant aucune connaissance ou compétence particulières lors de l'utilisation des médicaments;
- b) le médicament vétérinaire ne présente pas de risque direct ou indirect, même en cas d'administration incorrecte, pour les animaux traités ou d'autres animaux, la personne administrant le médicament ou l'environnement;
- c) le résumé des caractéristiques du produit du médicament vétérinaire ne contient aucune mise en garde contre les potentiels effets indésirables graves qui pourraient découler d'une utilisation correcte;
- d) le médicament vétérinaire ou tout autre médicament contenant la même substance active n'a pas fait précédemment l'objet de fréquentes notifications d'effets indésirables;
- e) le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne pas de contre-indications liées à d'autres médicaments vétérinaires utilisés couramment sans ordonnance;

⁽⁵⁾ Directive 96/22/CE du Conseil du 29 avril 1996 concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β -agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE (JO L 125 du 23.5.1996, p. 3).

▼B

- f) il n'existe pas de risque pour la santé publique en ce qui concerne les résidus dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux traités, même en cas d'utilisation incorrecte du médicament vétérinaire;
- g) il n'existe pas de risque pour la santé publique ou la santé animale en ce qui concerne le développement de résistance à des substances, même en cas d'utilisation incorrecte du médicament vétérinaire contenant ces substances.

*Article 35***Résumé des caractéristiques du produit**

1. Le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 33, paragraphe 1, point a), comporte, dans l'ordre indiqué ci-après, les renseignements suivants:

- a) le nom du médicament vétérinaire suivi du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, une liste des noms du médicament vétérinaire conformément aux autorisations octroyées dans différents États membres;
- b) la composition qualitative et quantitative de la substance active ou des substances actives et la composition qualitative des excipients et autres composants, avec leur dénomination commune ou leur description chimique et leur composition quantitative, si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire;
- c) les informations cliniques suivantes:
 - i) les espèces cibles;
 - ii) les indications d'utilisation pour chaque espèce cible;
 - iii) les contre-indications;
 - iv) les mises en garde particulières;
 - v) les précautions particulières d'emploi, incluant les précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles, les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux et les précautions particulières concernant la protection de l'environnement;
 - vi) la fréquence et la gravité des effets indésirables;
 - vii) l'utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte;
 - viii) les interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction;
 - ix) la voie d'administration et la posologie;
 - x) les symptômes de surdosage et, le cas échéant, la conduite d'urgence et les antidotes en cas de surdosage;
 - xi) les restrictions d'utilisation spécifiques;

▼B

- xii) les conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance;
 - xiii) le cas échéant, les temps d'attente, même si ces temps d'attente sont nuls;
- d) les informations pharmacologiques suivantes:
- i) le code de classification anatomique, thérapeutique et chimique («code ATC Vet»);
 - ii) la pharmacodynamique;
 - iii) la pharmacocinétique.
- Pour un médicament vétérinaire immunologique, les informations des points i), ii) et iii) sont remplacées par les données immunologiques;
- e) les propriétés pharmaceutiques:
- i) les incompatibilités majeures;
 - ii) la durée de conservation, le cas échéant après reconstitution du médicament ou après la première ouverture du conditionnement primaire;
 - iii) les précautions particulières de conservation;
 - iv) la nature et la composition du conditionnement primaire;
 - v) la mention de l'obligation d'utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments et, s'il y a lieu, de toute précaution supplémentaire liée à l'élimination sous le régime des déchets dangereux des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments;
- f) le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- g) le ou les numéros d'autorisation de mise sur le marché;
- h) la date de la première autorisation de mise sur le marché;
- i) la date de la dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit;
- j) s'il y a lieu, pour les médicaments vétérinaires visés à l'article 23 ou à l'article 25, la mention:
- i) «autorisation de mise sur le marché octroyée pour un marché limité et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées»; ou
 - ii) «autorisation de mise sur le marché en raison de circonstances exceptionnelles et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées»;
- k) les informations relatives aux systèmes de collecte visés à l'article 117 qui sont applicables au médicament vétérinaire concerné;
- l) la classification du médicament vétérinaire telle que visée à l'article 34 pour chaque État membre dans lequel il est autorisé.

▼B

2. Dans le cas des médicaments vétérinaires génériques, il est possible d'omettre les parties du résumé des caractéristiques du produit du médicament vétérinaire de référence qui renvoient à des indications ou à des formes pharmaceutiques qui sont protégées par le droit des brevets dans un État membre au moment de la mise sur le marché du médicament vétérinaire générique.

*Article 36***Décisions d'octroi des autorisations de mise sur le marché**

1. Les décisions d'octroi d'autorisations de mise sur le marché visées à l'article 5, paragraphe 1, sont prises sur la base des documents élaborés conformément à l'article 33, paragraphe 1, et fixent toutes conditions auxquelles est subordonnée la mise sur le marché du médicament vétérinaire ainsi que le résumé des caractéristiques du produit (ci-après dénommés «termes de l'autorisation de mise sur le marché»).

2. Lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire antimicrobien, l'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, peut exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il conduise des études postérieures à l'autorisation afin de veiller à ce que le rapport bénéfice-risque reste positif au regard du risque de développement de résistance aux antimicrobiens.

*Article 37***Décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché**

1. Les décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché visées à l'article 5, paragraphe 1, sont prises sur la base des documents élaborés conformément à l'article 33, paragraphe 1, et sont dûment justifiées, en précisant les motifs du refus.

2. Une autorisation de mise sur le marché est refusée si l'une des conditions suivantes est remplie:

- a) la demande n'est pas conforme au présent chapitre;
- b) le rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire est négatif;
- c) le demandeur n'a pas fourni suffisamment d'informations relatives à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire;
- d) le médicament vétérinaire est un médicament vétérinaire antimicrobien présenté pour être utilisé en tant que promoteur de performance en vue d'accélérer la croissance ou d'augmenter le rendement des animaux traités;
- e) le temps d'attente proposé est insuffisant pour que la sécurité des denrées alimentaires soit assurée ou n'est pas justifié de façon suffisante;
- f) le risque pour la santé publique en cas de développement de résistance aux antimicrobiens ou de résistance aux antiparasitaires l'emporte sur les bénéfices apportés par le médicament vétérinaire à la santé animale;

▼B

- g) le demandeur n'a pas suffisamment prouvé l'efficacité sur les espèces cibles;
 - h) la composition qualitative ou quantitative du médicament vétérinaire n'est pas conforme à celle qui figure dans la demande;
 - i) les risques pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement ne sont pas suffisamment pris en compte; ou
 - j) la substance active contenue dans le médicament vétérinaire répond aux critères pour être considérées comme persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables, et le médicament vétérinaire est destiné à être utilisé chez les animaux producteurs d'aliments, à moins qu'il ne soit prouvé que la substance active est indispensable pour prévenir ou combattre un risque grave pour la santé animale.
3. Une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire antimicrobien est refusée si l'antimicrobien en question est réservé au traitement de certaines infections chez l'homme, comme prévu au paragraphe 5.
4. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147 en vue de compléter le présent règlement en définissant des critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'homme afin de préserver l'efficacité de ces antimicrobiens.
5. La Commission désigne, par voie d'actes d'exécution, les antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.
6. Lorsqu'elle adopte les actes visés aux paragraphes 4 et 5, la Commission tient compte de l'avis scientifiques de l'Agence, de l'EFSA et des autres agences de l'Union concernées.

Section 8**Protection de la documentation technique***Article 38***Protection de la documentation technique**

1. Sans préjudice des exigences et obligations prévues par la directive 2010/63/UE, la documentation technique sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité initialement fournie en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification d'une autorisation de mise sur le marché ne peut être invoquée par d'autres demandeurs en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, sauf si:
- a) la période de protection de la documentation technique visée aux articles 39 et 40 du présent règlement a expiré ou doit expirer dans moins de deux ans;
 - b) les demandeurs ont obtenu un consentement écrit sous la forme d'une lettre d'accès en ce qui concerne cette documentation.
2. La protection de la documentation technique établie au paragraphe 1 (ci-après dénommée «protection de la documentation technique») s'applique également dans les États membres dans lesquels le médicament vétérinaire n'est pas ou plus autorisé.

▼B

3. Aux fins de l'application des règles de protection de la documentation technique, une autorisation de mise sur le marché ou une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché qui ne diffère de l'autorisation de mise sur le marché octroyée précédemment au même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en ce qui concerne les espèces cibles, les dosages, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration ou les présentations sont considérées comme étant la même autorisation de mise sur le marché que celle octroyée précédemment au même titulaire.

*Article 39***Période de protection de la documentation technique**

1. La période de protection de la documentation technique est de:
 - a) dix ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats;
 - b) quatorze ans pour les médicaments vétérinaires antimicrobiens destinés aux bovins, moutons destinés à la production de viande, porcs, poulets, chiens et chats contenant une substance active antimicrobienne qui n'est pas une substance active présente dans un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union à la date d'introduction de la demande;
 - c) dix-huit ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux abeilles;
 - d) quatorze ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux espèces animales autres que celles visées au paragraphe 1, points a) et c).
2. La protection de la documentation technique s'applique à compter du jour auquel l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire concerné a été octroyée conformément à l'article 5, paragraphe 1.

*Article 40***Prorogation et périodes supplémentaires de protection de la documentation technique**

1. Lorsque la première autorisation de mise sur le marché est octroyée pour plus d'une espèce animale visées à l'article 39, paragraphe 1, point a) ou b), ou qu'une modification est approuvée conformément à l'article 67, par laquelle l'autorisation de mise sur le marché est étendue à une autre espèce visée à l'article 39, paragraphe 1, point a) ou b), la période de protection prévue à l'article 39 est prorogée d'une année par espèce cible supplémentaire, pour autant qu'en cas de modification, la demande ait été soumise au moins trois ans avant l'expiration de la période de protection prévue à l'article 39, paragraphe 1, point a) ou b).
2. Lorsque la première autorisation de mise sur le marché est octroyée pour plus d'une espèce animale visées à l'article 39, paragraphe 1, point d), ou qu'une modification est approuvée conformément à l'article 67, par laquelle l'autorisation de mise sur le marché est étendue à une autre espèce animale non visée à l'article 39, paragraphe 1, point a) ou b), la période de protection prévue à l'article 39 est prorogée de quatre ans, pour autant qu'en cas de modification, la demande ait été soumise au moins trois ans avant l'expiration de la période de protection prévue à l'article 39, paragraphe 1, point d).
3. La période de protection de la documentation technique de la première autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 39, augmentée de toute prorogation découlant d'une modification ou de nouvelles autorisations relevant de la même autorisation de mise sur le marché, ne dépasse pas dix-huit ans.

▼B

4. Lorsque le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire ou d'une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché soumet une demande conformément au règlement (CE) n° 470/2009 en vue de la fixation d'une limite maximale de résidus, et que des essais d'innocuité et des études de résidus ainsi que des études précliniques et des essais cliniques sont soumis au cours de la procédure de demande, aucun autre demandeur ne peut invoquer les résultats de ces essais et études pendant une période de cinq ans à compter de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle ils ont été réalisés. L'interdiction d'utiliser ces résultats ne s'applique pas si cet autre demandeur a obtenu une lettre d'accès en ce qui concerne ces essais et études.

5. Si une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché approuvée conformément à l'article 67 entraîne une modification de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration ou du dosage, qui est évalué par l'Agence ou par les autorités compétentes visées à l'article 66 comme ayant démontré:

- a) une réduction de la résistance aux médicaments antimicrobiens ou antiparasitaires; ou
- b) une amélioration du rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire,

les résultats des études précliniques ou des essais cliniques concernés bénéficient d'une protection de quatre ans.

L'interdiction d'utilisation de ces résultats ne s'applique pas si les autres demandeurs ont obtenu une lettre d'accès concernant ces essais et études.

*Article 41***Droits relatifs aux brevets**

La réalisation des essais et études nécessaires en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 18 n'est pas considérée comme contraire aux droits relatifs aux brevets ou aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain.

*CHAPITRE III***PROCÉDURES CONCERNANT LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ****Section 1****Autorisations de mise sur le marché valables dans toute l'Union («autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée»)***Article 42***Champ d'application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché**

1. Les autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée sont valables dans l'ensemble de l'Union.

▼B

2. La procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché s'applique en ce qui concerne les médicaments vétérinaires suivants:
- a) les médicaments vétérinaires issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants:
 - i) technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant;
 - ii) expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères;
 - iii) les méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux;
 - b) les médicaments vétérinaires destinés principalement à être utilisés en tant que promoteurs de performance en vue d'accélérer la croissance ou d'augmenter le rendement des animaux traités;
 - c) les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui n'a pas été autorisée en tant que médicament vétérinaire dans l'Union à la date d'introduction de la demande;
 - d) les médicaments vétérinaires biologiques contenant des tissus ou cellules allogéniques issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire ou consistant en de tels tissus ou cellules;
 - e) les médicaments vétérinaires de thérapie innovante.
3. Le paragraphe 2, points d) et e), ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires composés exclusivement de composants sanguins.
4. Pour les médicaments vétérinaires autres que ceux visés au paragraphe 2, une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée en application de la procédure centralisée si aucune autre autorisation de mise sur le marché n'a été octroyée pour le médicament vétérinaire concerné dans l'Union.

*Article 43***Demande d'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée**

1. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée sont soumises à l'Agence. La demande est accompagnée du versement de la redevance due à l'Agence pour l'instruction de la demande.
2. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire en application de la procédure centralisée indique un nom unique pour le médicament vétérinaire, à utiliser dans l'ensemble de l'Union.

*Article 44***Procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché**

1. L'Agence évalue la demande visée à l'article 43. À l'issue de l'évaluation, l'Agence élabore un avis contenant les informations visées à l'article 33.
2. L'Agence rend l'avis visé au paragraphe 1 dans les 210 jours suivant la réception d'une demande conforme. À titre exceptionnel, lorsqu'une expertise particulière est requise, ce délai peut être prorogé d'un maximum de 90 jours.

▼B

3. Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché qui est soumise concerne des médicaments vétérinaires présentant un intérêt majeur, notamment du point de vue de la santé animale et de l'innovation thérapeutique, le demandeur peut solliciter l'application d'une procédure d'évaluation accélérée. Cette requête est dûment motivée. Si l'Agence accepte la requête, le délai de 210 jours est ramené à 150 jours.
4. L'avis de l'Agence est transmis au demandeur. Dans les 15 jours suivant la réception de l'avis, le demandeur peut notifier par écrit à l'Agence son intention de solliciter le réexamen de l'avis. Dans ce cas, l'article 45 s'applique.
5. En l'absence d'une notification écrite du demandeur conformément au paragraphe 4, l'Agence transmet sans tarder son avis à la Commission.
6. La Commission peut demander à l'Agence des éclaircissements sur le contenu de l'avis, auquel cas l'Agence fournit une réponse à la demande dans les 90 jours.
7. Le demandeur fournit à l'Agence les traductions nécessaires du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage conformément à l'article 7, dans le délai imparti par l'Agence, et au plus tard à la date de la transmission du projet de décision aux autorités compétentes conformément au paragraphe 8 du présent article.
8. Dans les 15 jours de la réception de l'avis de l'Agence, la Commission élabore un projet de décision concernant la demande. Lorsque, dans le projet de décision, il est envisagé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché, le projet inclut l'avis de l'Agence élaboré conformément au paragraphe 1. Lorsque le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'Agence, la Commission joint une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences. La Commission transmet le projet de décision aux autorités compétentes des États membres et au demandeur.
9. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision concernant l'octroi ou le refus d'une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure centralisée conformément à la présente section et sur la base de l'avis de l'Agence. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.
10. L'Agence rend son avis public après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

*Article 45***Réexamen de l'avis de l'Agence**

1. Lorsque le demandeur sollicite le réexamen de l'avis de l'Agence conformément à l'article 44, paragraphe 4, il transmet les motifs détaillés de sa requête à l'Agence dans les 60 jours qui suivent la réception de l'avis.
2. Dans les 90 jours qui suivent la réception des motifs détaillés de la requête, l'Agence procède au réexamen de son avis. Les conclusions rendues et leur motivation sont annexées à l'avis et font partie intégrante de celui-ci.
3. Dans les 15 jours qui suivent le réexamen de son avis, l'Agence le transmet à la Commission et au demandeur.

▼B

4. À la suite de la procédure prévue au paragraphe 3 du présent article, l'article 44, paragraphes 6 à 10, s'applique.

Section 2**Autorisations de mise sur le marché valables dans un seul État membre («autorisations de mise sur le marché octroyées en application d'une procédure nationale»)***Article 46***Champ d'application de la procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché**

1. Une demande d'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale est soumise à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'autorisation est demandée. Les autorités compétentes octroient les autorisations de mise sur le marché en application d'une procédure nationale conformément à la présente section et aux dispositions nationales applicables. Une autorisation de mise sur le marché octroyée en application d'une procédure nationale est valable uniquement dans l'État membre de l'autorité compétente qui l'a octroyée.

2. Des autorisations de mise sur le marché ne peuvent pas être octroyées en application d'une procédure nationale pour les médicaments vétérinaires qui relèvent du champ d'application de l'article 42, paragraphe 2, ou pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application d'une procédure nationale, ou pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale est en cours d'examen dans un autre État membre au moment de la demande.

*Article 47***Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché**

1. La procédure nationale d'autorisation ou de refus de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire est close dans un délai maximal de 210 jours suivant la présentation d'une demande conforme.

2. L'autorité compétente élabore un rapport d'évaluation comportant les informations visées à l'article 33.

3. L'autorité compétente rend le rapport d'évaluation public après suppression de toute information confidentielle à caractère commercial.

Section 3**Autorisations de mise sur le marché valables dans plusieurs États membres («autorisations de mise sur le marché octroyées en application d'une procédure décentralisée»)***Article 48***Champ d'application de la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché**

1. Les autorités compétentes octroient les autorisations de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée conformément à la présente section, dans les États membres dans lesquels le demandeur cherche à obtenir une autorisation de mise sur le marché (ci-après dénommés «États membres concernés»). Ces autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure décentralisée sont valables dans ces États membres.

▼B

2. Des autorisations de mise sur le marché ne peuvent être octroyées en application de la procédure décentralisée en ce qui concerne des médicaments vétérinaires pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application d'une procédure nationale ou pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen au moment du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée ou qui relèvent du champ d'application de l'article 42, paragraphe 2.

*Article 49***Procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché**

1. Les demandes relatives à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée sont soumises à l'autorité compétente de l'État membre choisi par le demandeur pour élaborer un rapport d'évaluation et agir conformément à la présente section (ci-après dénommé «État membre de référence») ainsi qu'aux autorités compétentes des autres États membres concernés.

2. La demande énumère les États membres concernés.

3. Si le demandeur indique qu'un ou plusieurs États membres concernés ne sont plus considérés comme tels, les autorités compétentes de ces États membres fournissent à l'autorité compétente de l'État membre de référence et aux autorités compétentes des autres États membres concernés toute information qu'elles jugent utiles en rapport avec le retrait de la demande.

4. Dans les 120 jours suivant la réception d'une demande conforme, l'autorité compétente de l'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation contenant les informations visées à l'article 33 et le transmet aux autorités compétentes des autres États membres concernés et au demandeur.

5. Dans les 90 jours suivant la réception du rapport d'évaluation visé au paragraphe 4, les autorités compétentes des États membres concernés examinent le rapport et signalent à l'autorité compétente de l'État membre de référence les éventuelles objections qu'elles ont à formuler sur la base du fait que le médicament vétérinaire présenterait un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. L'autorité compétente de l'État membre de référence transmet le rapport d'évaluation qui résulte de cet examen aux autorités compétentes des États membres concernés et au demandeur.

6. Sur demande de l'autorité compétente de l'État membre de référence ou de l'autorité compétente de tout État membre concerné, le groupe de coordination est convoqué pour examiner le rapport d'évaluation dans le délai visé au paragraphe 5.

7. Lorsque le rapport d'évaluation est favorable et qu'aucune autorité compétente n'a signalé à l'autorité compétente de l'État membre de référence sa volonté de formuler une objection à cet égard, conformément au paragraphe 5, l'autorité compétente de l'État membre de référence constate qu'il y a un accord, clôt la procédure et sans tarder en informe le demandeur et les autorités compétentes de tous les États membres. Les autorités compétentes des États membres concernés octroient une autorisation de mise sur le marché conforme au rapport d'évaluation dans les 30 jours suivant la réception à la fois des informations relatives à l'accord transmises par l'autorité compétente de l'État membre de référence et des traductions intégrales du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice transmises par le demandeur.

▼B

8. Lorsque le rapport d'évaluation est défavorable et qu'aucune des autorités compétentes des États membres concernés n'a signalé à l'autorité compétente de l'État membre de référence sa volonté de formuler une objection à cet égard, conformément au paragraphe 5, l'autorité compétente de l'État membre de référence constate le refus d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché, clôt la procédure et, sans tarder, en informe le demandeur et les autorités compétentes de tous les États membres.

9. Lorsqu'une autorité compétente d'un État membre concerné signale à l'autorité compétente de l'État membre de référence une objection au rapport d'évaluation conformément au paragraphe 5 du présent article, la procédure visée à l'article 54 s'applique.

10. Si, à un stade quelconque de la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente d'un État membre concerné invoque les motifs visés à l'article 110, paragraphe 1, pour interdire le médicament vétérinaire, cet État membre n'est plus considéré comme un État membre concerné.

11. L'autorité compétente de l'État membre de référence rend le rapport d'évaluation public après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

*Article 50***Requête de réexamen du rapport d'évaluation soumise par le demandeur**

1. Dans les 15 jours suivant la réception du rapport d'évaluation visé à l'article 49, paragraphe 5, le demandeur peut notifier par écrit à l'autorité compétente de l'État membre de référence une requête de réexamen du rapport d'évaluation. Dans ce cas, il transmet la motivation détaillée de cette requête à l'autorité compétente de l'État membre de référence dans les 60 jours suivant la réception de ce rapport d'évaluation. L'autorité compétente de l'État membre de référence transmet sans tarder cette requête, assortie de sa motivation détaillée, au groupe de coordination.

2. Dans un délai de 60 jours à compter de la réception de la motivation détaillée à l'appui de la demande de réexamen du rapport d'évaluation, le groupe de coordination réexamine le rapport d'évaluation. Les conclusions rendues par le groupe de coordination et leur motivation sont annexées au rapport d'évaluation et font partie intégrante de celui-ci.

3. Dans un délai de 15 jours à compter du réexamen du rapport d'évaluation, l'autorité compétente de l'État membre de référence transmet le rapport d'évaluation au demandeur.

4. À la suite de la procédure prévue au paragraphe 3 du présent article, l'article 49, paragraphes 7, 8, 10 et 11, s'applique.

*Section 4***Reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché en application d'une procédure nationale***Article 51***Champ d'application de la reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché en application d'une procédure nationale**

Les autorisations de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire, accordées en application de l'article 47, sont reconnues dans d'autres États membres conformément à la procédure prévue à l'article 52.

*Article 52***Procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché en application d'une procédure nationale**

1. La demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale est soumise à l'autorité compétente de l'État membre qui a octroyé l'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale conformément à l'article 47 (ci-après dénommé «État membre de référence»), ainsi qu'aux autorités compétentes des États membres pour lesquels le demandeur souhaite obtenir une autorisation de mise sur le marché (ci-après dénommés «États membres concernés»).

2. La demande de reconnaissance mutuelle fournit la liste des États membres concernés.

3. Un minimum de six mois doit s'écouler entre la décision d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale et le dépôt de la demande de reconnaissance mutuelle de cette autorisation.

4. Si le demandeur indique qu'un ou plusieurs États membres concernés ne sont plus considérés comme tels, les autorités compétentes de ces États membres fournissent à l'autorité compétente de l'État membre de référence et aux autorités compétentes des autres États membres concernés toute information qu'elles jugent utiles et qui concerne le retrait de la demande.

5. Dans les 90 jours suivant la réception d'une demande de reconnaissance mutuelle conforme, l'autorité compétente de l'État membre de référence élabore un rapport d'évaluation actualisé contenant les informations visées à l'article 33 sur le médicament vétérinaire concerné et le transmet aux autorités compétentes des États membres concernés et au demandeur.

6. Dans les 90 jours suivant la réception du rapport d'évaluation actualisé visé au paragraphe 5, les autorités compétentes des États membres concernés l'examinent et signalent à l'autorité compétente de l'État membre de référence les éventuelles objections qu'elles ont à formuler au motif que le médicament vétérinaire présenterait un risque potentiel grave pour la santé humaine ou la santé animale ou pour l'environnement. L'autorité compétente de l'État membre de référence transmet le rapport d'évaluation issu de cet examen aux autorités compétentes des États membres concernés et au demandeur.

7. Sur demande de l'autorité compétente de l'État membre de référence ou de l'autorité compétente de tout État membre concerné, une réunion du groupe de coordination est convoquée pour examiner le rapport d'évaluation actualisé dans le délai visé au paragraphe 6.

8. Lorsque aucune autorité compétente d'un État membre concerné n'a signalé à l'autorité compétente de l'État membre de référence sa volonté de formuler une objection au rapport d'évaluation actualisé, conformément au paragraphe 6, l'autorité compétente de l'État membre de référence constate qu'il y a accord, clôt la procédure et en informe le demandeur et les autorités compétentes de tous les États membres concernés sans tarder. Les autorités compétentes des États membres concernés octroient une autorisation de mise sur le marché conforme au rapport d'évaluation actualisé dans les 30 jours suivant la réception des informations relatives à l'accord transmises par l'autorité compétente de l'État membre de référence et des traductions intégrales du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice transmises par le demandeur.

▼B

9. Lorsqu'une autorité compétente d'un État membre concerné signale à l'autorité compétente de l'État membre de référence une objection au rapport d'évaluation actualisé conformément au paragraphe 6 du présent article, la procédure visée à l'article 54 s'applique.

10. Si, à un stade quelconque de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'autorité compétente d'un État membre concerné invoque les motifs visés à l'article 110, paragraphe 1, pour interdire le médicament vétérinaire, cet État membre n'est plus considéré comme un État membre concerné.

11. L'autorité compétente de l'État membre de référence rend le rapport d'évaluation public après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Section 5**Reconnaissance ultérieure dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et des procédures décentralisées d'autorisation de mise sur le marché***Article 53***Reconnaissance ultérieure des autorisations de mise sur le marché par de nouveaux États membres concernés**

1. Après l'achèvement d'une procédure décentralisée au sens de l'article 49 ou d'une procédure de reconnaissance mutuelle au sens de l'article 52 accordant une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire aux autorités compétentes de nouveaux États membres concernés et à l'autorité compétente de l'État membre de référence visée à l'article 49 ou 52, selon le cas, en application de la procédure énoncée au présent article. Outre les données visées à l'article 8, la demande comprend également:

- a) une liste de toutes les décisions d'octroi, de suspension ou de retrait d'autorisations de mise sur le marché concernant le médicament vétérinaire;
- b) les informations relatives aux modifications qui y ont été apportées depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché en application de la procédure décentralisée visée à l'article 49, paragraphe 7, ou de la procédure de reconnaissance mutuelle visée à l'article 52, paragraphe 8;
- c) un rapport de synthèse sur les données de pharmacovigilance.

2. L'autorité compétente de l'État membre de référence visée à l'article 49 ou 52, selon le cas, transmet aux autorités compétentes des nouveaux États membres concernés dans les 60 jours la décision d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché et toutes les modifications qui y sont apportées et élabore et transmet, dans ce délai, un rapport d'évaluation actualisé concernant cette autorisation de mise sur le marché et ces modifications, le cas échéant, et en informe le demandeur.

3. L'autorité compétente de chaque nouvel État membre concerné octroie une autorisation de mise sur le marché conforme au rapport d'évaluation actualisé visé au paragraphe 2 dans les 60 jours suivant la réception des données et des informations visées au paragraphe 1 et des traductions intégrales du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice transmises par le demandeur.

▼B

4. Par dérogation au paragraphe 3 du présent article, si l'autorité compétente d'un nouvel État membre concerné a des motifs de refuser l'autorisation de mise sur le marché au motif que le médicament vétérinaire présenterait un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, elle formule, dans les 60 jours qui suivent la réception des données et des informations visées au paragraphe 1 et du rapport d'évaluation actualisé visé au paragraphe 2 du présent article, ses objections et fournit un exposé détaillé de ses motifs à l'autorité compétente de l'État membre de référence visée à l'article 49 ou 52, selon le cas, ainsi qu'aux autorités compétentes des États membres concernés, visées à ces articles, et au demandeur.

5. Dans le cas où l'autorité compétente d'un nouvel État membre concerné formule des objections conformément au paragraphe 4, l'autorité compétente de l'État membre de référence prend les mesures qui s'imposent afin de parvenir à un accord au sujet des objections formulées. Les autorités compétentes de l'État membre de référence et du nouvel État membre concerné s'efforcent de parvenir à un accord sur les mesures à prendre.

6. L'autorité compétente de l'État membre de référence offre au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit en ce qui concerne les objections soulevées par l'autorité compétente d'un nouvel État membre concerné.

7. Lorsque, après les mesures prises par l'autorité compétente de l'État membre de référence, les autorités compétentes de l'État membre de référence et des États membres qui ont déjà accordé une autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes des nouveaux États membres concernés sont parvenues à un accord, les autorités compétentes des nouveaux États membres concernés octroient une autorisation de mise sur le marché en application du paragraphe 3.

8. Si l'autorité compétente de l'État membre de référence ne parvient pas à un accord avec les autorités compétentes des États membres concernés et les autorités compétentes des nouveaux États membres concernés dans les 60 jours à compter de la date à laquelle les objections visées au paragraphe 4 du présent article ont été formulées, elle renvoie la demande accompagnée du rapport d'évaluation actualisé visé au paragraphe 2 du présent article et des objections formulées par les autorités compétentes des nouveaux États membres concernés au groupe de coordination, conformément à la procédure de réexamen établie à l'article 54.

Section 6**Procédure de réexamen***Article 54***Procédure de réexamen**

1. Si l'autorité compétente d'un État membre concerné soulève, conformément à l'article 49, paragraphe 5, à l'article 52, paragraphe 6, à l'article 53, paragraphe 8, ou à l'article 66, paragraphe 8, des objections au sens desdits articles au rapport d'évaluation ou au rapport d'évaluation actualisé, respectivement, elle fournit sans tarder un exposé détaillé des

▼B

motifs de chacune de ces objections à l'autorité compétente de l'État membre de référence, aux autorités compétentes des États membres concernés et au demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. L'autorité compétente de l'État membre de référence saisit sans tarder le groupe de coordination des points de désaccord.

2. L'autorité compétente de l'État membre de référence prend les mesures nécessaires afin de parvenir à un accord au sujet de l'objection formulée, dans un délai de 90 jours à compter de la réception de l'objection.

3. L'autorité compétente de l'État membre de référence offre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de faire connaître son point de vue, oralement ou par écrit, en ce qui concerne les objections soulevées.

4. Lorsque les autorités compétentes visées à l'article 49, paragraphe 1, à l'article 52, paragraphe 1, à l'article 53, paragraphe 1, et à l'article 66, paragraphe 1, sont parvenues à un accord, l'autorité compétente de l'État membre de référence clôt la procédure et en informe le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes de l'État membre concerné octroient une autorisation de mise sur le marché ou la modifient.

5. Lorsque les autorités compétentes visées à l'article 49, paragraphe 1, à l'article 52, paragraphe 1, à l'article 53, paragraphe 1, et à l'article 66, paragraphe 1, s'accordent par consensus pour refuser l'autorisation de mise sur le marché ou rejeter la modification, l'autorité compétente de l'État membre de référence clôt la procédure et en informe le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en indiquant les motifs du refus ou du rejet. Les autorités compétentes des États membres concernés refusent ensuite l'autorisation de mise sur le marché ou rejettent la modification.

6. Si les autorités compétentes visées à l'article 49, paragraphe 1, à l'article 52, paragraphe 1, à l'article 53, paragraphe 1, et à l'article 66, paragraphe 1, ne peuvent trouver un accord par consensus, le groupe de coordination fournit à la Commission le rapport d'évaluation visé à l'article 49, paragraphe 5, à l'article 52, paragraphe 6, à l'article 53, paragraphe 2, et à l'article 66, paragraphe 3, respectivement, accompagné d'informations relatives aux points de désaccord au plus tard dans les 90 jours qui suivent la date à laquelle l'objection visée au paragraphe 1 du présent article a été soulevée.

7. Dans les 30 jours suivant la réception du rapport et des informations visés au paragraphe 6, la Commission prépare un projet de décision à adopter au sujet de la demande. Le projet de décision est transmis aux autorités compétentes et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

8. La Commission peut demander des précisions aux autorités compétentes ou à l'Agence. Le délai indiqué au paragraphe 7 est suspendu jusqu'à l'obtention des précisions demandées.

▼B

9. Aux fins de la répartition des tâches pour les modifications requérant une évaluation conformément à l'article 66, une autorité compétente de l'État membre de référence mentionnée dans le présent article désigne l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, et les États membres concernés mentionnés désignent les États membres appropriés.

10. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision en ce qui concerne l'octroi, la modification, le refus ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché ou sur le rejet d'une modification. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*CHAPITRE IV***MESURES POSTÉRIEURES À L'OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Section 1****Base de données de l'Union sur les médicaments***Article 55***Base de données de l'Union sur les médicaments vétérinaires**

1. L'Agence met en place et, en collaboration avec les États membres, gère une base de données de l'Union sur les médicaments vétérinaires (ci-après dénommée «base de données sur les médicaments»).

2. La base de données sur les médicaments contient au moins les informations suivantes:

a) pour les médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union par la Commission et par les autorités compétentes:

- i) le nom du médicament vétérinaire;
- ii) la ou les substances actives du médicament vétérinaire et son dosage;
- iii) le résumé des caractéristiques du produit;
- iv) la notice;
- v) le rapport d'évaluation;
- vi) la liste des sites de fabrication du médicament vétérinaire; et
- vii) les dates de commercialisation du médicament dans un État membre;

b) pour les médicaments vétérinaires homéopathiques enregistrés conformément au chapitre V dans l'Union par les autorités compétentes:

- i) le nom du médicament vétérinaire homéopathique enregistré;
- ii) la notice; et
- iii) la liste des sites de fabrication du médicament vétérinaire homéopathique enregistré;

c) les médicaments vétérinaires dont l'utilisation dans un État membre est autorisée conformément à l'article 5, paragraphe 6;

▼B

d) le volume annuel des ventes et les informations relatives à la disponibilité de chaque médicament vétérinaire.

3. La Commission adopte, au moyen d'actes d'exécution, les mesures nécessaires et les modalités établissant:

a) les spécifications techniques de la base de données sur les médicaments, notamment le mécanisme d'échange de données électroniques servant à partager des données avec les systèmes nationaux existants et le format des dépôts électroniques;

b) les modalités de fonctionnement de la base de données sur les médicaments, en particulier afin de veiller à la protection des informations commerciales confidentielles et à la sécurité de l'échange d'informations;

c) les spécifications détaillées des informations à déposer, à actualiser et à partager dans la base de données sur les médicaments et les acteurs habilités à le faire;

d) les mesures d'intervention à appliquer en cas d'indisponibilité d'une fonctionnalité de la base de données sur les médicaments;

e) le cas échéant, les données à inclure dans la base de données sur les médicaments en plus des informations visées au paragraphe 2 du présent article.

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 56***Accès à la base de données sur les médicaments**

1. Les autorités compétentes, l'Agence et la Commission bénéficient d'un accès sans restriction aux informations contenues dans la base de données sur les médicaments.

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché bénéficient d'un accès sans restriction aux informations contenues dans la base de données sur les médicaments qui concernent leurs autorisations de mise sur le marché.

3. Le public a accès, sans pouvoir les modifier, aux informations contenues dans la base de données sur les médicaments qui concernent la liste des médicaments vétérinaires, les résumés des caractéristiques du produit, les notices et, après suppression des informations commerciales confidentielles par l'autorité compétente, les rapports d'évaluation.

*Section 2***Collecte des données par les États membres et responsabilités des titulaires d'autorisations de mise sur le marché***Article 57***Collecte de données relatives aux médicaments antimicrobiens utilisés chez l'animal**

1. Les États membres recueillent des données pertinentes et comparables sur le volume de vente et sur l'utilisation des médicaments antimicrobiens utilisés chez l'animal, afin de permettre notamment l'évaluation

▼B

directe ou indirecte de leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires au niveau des exploitations, conformément au présent article et dans les délais fixés au paragraphe 5.

2. Les États membres communiquent les données collectées relatives au volume des ventes et à l'utilisation, par espèce animale et par catégorie de médicaments antimicrobiens utilisés chez l'animal, à l'Agence, conformément au paragraphe 5 et dans les délais fixés audit paragraphe. L'Agence coopère avec les États membres et d'autres agences de l'Union afin d'analyser ces données et publie un rapport annuel. L'Agence tient compte de ces données lorsqu'elle adopte des lignes directrices et des recommandations.

3. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147 en vue de compléter le présent article pour la définition des exigences concernant:

- a) les catégories de médicaments antimicrobiens utilisés chez l'animal qui font l'objet d'une collecte de données;
- b) l'assurance qualité mise en place par les États membres et l'Agence afin de garantir la qualité et la comparabilité des données; et
- c) les règles relatives aux méthodes de collecte des données sur l'utilisation chez l'animal des médicaments antimicrobiens et aux méthodes de transfert de ces données à l'Agence.

4. La Commission fixe, par voie d'actes d'exécution, le format des données à recueillir conformément au présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

5. Les États membres sont autorisés à appliquer une approche progressive par étapes quant aux obligations définies au présent article, comme suit:

- a) dans les deux ans à compter du 28 janvier 2022, les données sont collectées au moins pour les espèces et les catégories énoncées dans la décision d'exécution 2013/652/UE de la Commission ⁽⁶⁾, dans sa version du 11 décembre 2018;
- b) dans les cinq ans à compter du 28 janvier 2022, les données sont collectées pour toutes les espèces animales productrices d'aliments;
- c) dans les huit ans à compter du 28 janvier 2022, les données sont collectées pour les autres animaux élevés ou détenus.

6. Le paragraphe 5, point c), ne peut être interprété comme une obligation de recueillir des données auprès de personnes physiques détenant des animaux de compagnie.

*Article 58***Responsabilités des titulaires d'autorisations de mise sur le marché**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de la mise sur le marché de son médicament vétérinaire. La désignation d'un représentant n'exonère pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la responsabilité juridique.

⁽⁶⁾ Décision d'exécution 2013/652/UE de la Commission du 12 novembre 2013 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales (JO L 303 du 14.11.2013, p. 26).

▼B

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assure, dans la limite de ses responsabilités, un approvisionnement approprié et continu de ses médicaments vétérinaires.
3. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle indiquées dans la demande de ladite autorisation de mise sur le marché, du progrès scientifique et technique, et apporte toutes les modifications requises pour permettre une fabrication et un contrôle du médicament vétérinaire selon des méthodes scientifiques généralement acceptées. Ces modifications sont apportées conformément aux procédures prévues à la section 3 du présent chapitre.
4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage soient mis à jour d'après les connaissances scientifiques les plus récentes.
5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne commercialise pas les médicaments vétérinaires génériques et les médicaments vétérinaires hybrides sur le marché de l'Union avant l'expiration de la période de protection de la documentation technique pour le médicament vétérinaire de référence visée aux articles 39 et 40.
6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché indique dans la base de données sur les médicaments les dates à partir desquelles ses médicaments vétérinaires autorisés sont mis sur le marché, les informations relatives à la disponibilité de chaque médicament vétérinaire dans chaque État membre approprié et, le cas échéant, les dates de toute suspension ou retrait des autorisations de mise sur le marché correspondantes.
7. À la demande des autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des échantillons en quantité suffisantes pour permettre l'exécution des contrôles de ses médicaments vétérinaires mis sur le marché de l'Union.
8. À la demande d'une autorité compétente, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte l'expertise technique facilitant la mise en œuvre, dans le laboratoire de référence de l'Union européenne désigné en vertu du règlement (UE) 2017/625, de la méthode d'analyse destinée à détecter la présence de résidus des médicaments vétérinaires.
9. À la demande d'une autorité compétente ou de l'Agence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit, dans le délai imparti dans la demande, des données démontrant que le rapport bénéfice/risque reste positif.
10. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe sans tarder l'autorité compétente qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché ou la Commission, selon le cas, de toute interdiction ou restriction imposée par une autorité compétente ou par une autorité d'un pays tiers et de toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques relative au médicament vétérinaire concerné, y compris celles issues des résultats du processus de gestion des signaux mené en application de l'article 81.
11. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit à l'autorité compétente, à la Commission ou à l'Agence, selon le cas, dans le délai imparti, toutes les données en sa possession concernant le volume des ventes du médicament vétérinaire concerné.
12. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché enregistre dans la base de données sur les médicaments le volume annuel des ventes de chacun de ses médicaments vétérinaires.

▼B

13. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe sans tarder l'autorité compétente qui a accordé ladite autorisation ou la Commission, selon le cas, de toute mesure qu'il envisage de prendre pour cesser la commercialisation d'un médicament vétérinaire avant de prendre ladite mesure, ainsi que des motifs qui la justifient.

*Article 59***Petites et moyennes entreprises**

Les États membres prennent, conformément à leur droit national, les mesures nécessaires pour conseiller les petites et moyennes entreprises sur la conformité aux exigences du présent règlement.

*Section 3***Changements apportés aux termes des autorisations de mise sur le marché***Article 60***Modifications**

1. La Commission dresse, par voie d'actes d'exécution, une liste des modifications qui ne requièrent pas d'évaluation. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

2. Lorsqu'elle adopte les actes d'exécution visés au paragraphe 1, la Commission tient compte des critères suivants:

- a) la nécessité d'une évaluation scientifique des modifications en vue de déterminer le risque pour la santé publique ou la santé animale ou pour l'environnement;
- b) l'éventuelle incidence des modifications sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire;
- c) l'éventuelle nécessité d'une révision tout au moins mineure du résumé des caractéristiques du produit entraînée par les modifications apportées;
- d) l'éventuelle nature administrative des changements apportés.

*Article 61***Modifications ne requérant pas d'évaluation**

1. Lorsqu'une modification figure dans la liste dressée conformément à l'article 60, paragraphe 1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché enregistre le changement, y compris, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice dans les langues visées à l'article 7, dans la base de données sur les médicaments dans les 30 jours suivant la mise en œuvre de cette modification.

2. Si nécessaire, les autorités compétentes ou, lorsque le médicament vétérinaire est autorisé en application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, la Commission, par voie d'actes d'exécution, modifient l'autorisation de mise sur le marché conformément au changement enregistré visé au paragraphe 1 du présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

▼B

3. L'autorité compétente de l'État membre de référence ou, en cas de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché en application d'une procédure nationale, l'autorité compétente de l'État membre approprié, ou la Commission, le cas échéant, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes des États membres appropriés de l'approbation ou du rejet de la modification en enregistrant cette information dans la base de données sur les médicaments.

*Article 62***Demandes de modifications requérant une évaluation**

1. Lorsqu'une modification ne figure pas dans la liste établie conformément à l'article 60, paragraphe 1, le titulaire d'autorisation de mise sur le marché soumet une demande de modification en requérant une évaluation à l'autorité compétente qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché ou à l'Agence, selon le cas. Les demandes sont introduites par voie électronique.

2. Les demandes visées au paragraphe 1 comportent les éléments suivants:

- a) une description de la modification envisagée;
- b) les données visées à l'article 8 applicables à la modification;
- c) les détails des autorisations de mise sur le marché concernées par la demande;
- d) une description des autres modifications des termes de la même autorisation de mise sur le marché découlant des modifications envisagées;
- e) une liste des États membres qui ont accordé les autorisations de mise sur le marché concernées par la modification en application de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée, le cas échéant.

*Article 63***Changements des informations relatives au produit découlant d'une modification**

Lorsque des changements du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice découlent d'une modification, ces changements sont considérés comme faisant partie intégrante de cette modification aux fins de l'instruction de la demande de modification.

*Article 64***Groupes de modifications**

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui sollicite plusieurs modifications ne figurant pas dans la liste établie conformément à l'article 60, paragraphe 1, pour une même autorisation de mise sur le marché ou une seule modification n'apparaissant pas dans ladite liste pour plusieurs autorisations de mise sur le marché peut soumettre une demande unique pour toutes les modifications envisagées.



Article 65

Procédure de répartition des tâches

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui sollicite une ou plusieurs modifications qui sont identiques dans tous les États membres appropriés et qui ne figurent pas dans la liste établie conformément à l'article 60, paragraphe 1, pour plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire d'autorisations de mise sur le marché et qui ont été octroyées par différentes autorités compétentes ou la Commission soumet une demande identique aux autorités compétentes de tous les États membres appropriés et, lorsque ces modifications comprennent une modification d'un médicament vétérinaire autorisé en application de la procédure centralisée, à l'Agence.
2. Lorsque l'une des autorisations de mise sur le marché visées au paragraphe 1 du présent article a été octroyée en application de la procédure centralisée, l'Agence évalue la demande conformément à la procédure prévue à l'article 66.
3. Lorsque aucune des autorisations de mise sur le marché visées au paragraphe 1 du présent article n'a été octroyée en application de la procédure centralisée, le groupe de coordination convient d'une autorité compétente parmi celles ayant accordé les autorisations de mise sur le marché pour évaluer la demande conformément à la procédure prévue à l'article 66.
4. La Commission peut, au moyen d'actes d'exécution, adopter les modalités nécessaires pour le fonctionnement de la procédure de répartition des tâches. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

Article 66

Procédure applicable aux demandes de modifications requérant une évaluation

1. Si une demande de modification remplit les exigences fixées à l'article 62, l'autorité compétente, l'Agence, l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, accuse réception dans les 15 jours d'une demande conforme.
2. Si la demande est incomplète, l'autorité compétente, l'Agence, l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, exige du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il fournisse les informations et les documents manquants dans un délai raisonnable.
3. L'autorité compétente, l'Agence, l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, évalue la demande et élabore respectivement un rapport d'évaluation ou un avis, conformément à l'article 33, sur la modification. Ce rapport d'évaluation ou cet avis est élaboré dans les 60 jours qui suivent la réception d'une demande conforme. Dans le cas où, en raison de sa complexité, l'évaluation d'une demande requiert davantage de temps, l'autorité compétente appropriée ou l'Agence, selon le cas, peut porter ce délai à 90 jours. Dans un tel cas, l'autorité compétente appropriée ou l'Agence, selon le cas, en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

▼B

4. Pendant la période visée au paragraphe 3, l'autorité compétente appropriée ou l'Agence, selon le cas, peut exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il fournisse des informations supplémentaires dans le délai qu'elle lui impartit. La procédure est suspendue jusqu'à la transmission des informations supplémentaires.

5. Lorsque l'avis visé au paragraphe 3 est élaboré par l'Agence, celle-ci le transmet à la Commission et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

6. Lorsque l'avis visé au paragraphe 3 du présent article est élaboré par l'Agence conformément à l'article 65, paragraphe 2, celle-ci le transmet à toutes les autorités compétentes des États membres appropriés, à la Commission et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

7. Lorsque le rapport d'évaluation visé au paragraphe 3 du présent article est élaboré par l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou par l'autorité compétente de l'État membre de référence, il est transmis aux autorités compétentes de tous les États membres appropriés et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Lorsqu'une autorité compétente n'est pas d'accord avec le rapport d'évaluation visé au paragraphe 7 du présent article, qu'elle a reçu, la procédure de réexamen visée à l'article 54 s'applique.

9. Sous réserve de l'issue de la procédure prévue au paragraphe 8, le cas échéant, l'avis ou le rapport d'évaluation visé au paragraphe 3 est transmis au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sans tarder.

10. Dans les 15 jours de la réception de l'avis ou du rapport d'évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre par écrit à l'autorité compétente, à l'Agence, à l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou à l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, une requête de réexamen de l'avis ou du rapport d'évaluation. Une motivation détaillée de cette requête de réexamen doit être soumise à l'autorité compétente, à l'Agence, à l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou à l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, dans les 60 jours de la réception de l'avis ou du rapport d'évaluation.

11. Dans les 60 jours de la réception de la motivation de la requête de réexamen, l'autorité compétente, l'Agence, l'autorité compétente convenue conformément à l'article 65, paragraphe 3, ou l'autorité compétente de l'État membre de référence, selon le cas, réexamine les points de l'avis ou du rapport d'évaluation précisés dans la requête par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et adopte un avis ou un rapport d'évaluation après réexamen. La motivation des conclusions rendues est annexée à l'avis ou au rapport d'évaluation après réexamen.

*Article 67***Clôture de la procédure applicable aux demandes de modifications requérant une évaluation**

1. Dans les 30 jours de l'achèvement de la procédure prévue à l'article 66 et de la réception des traductions intégrales du résumé des

▼B

caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente, la Commission ou les autorités compétentes des États membres figurant sur la liste visée à l'article 62, paragraphe 2, point e), selon le cas, modifient l'autorisation de mise sur le marché ou rejettent la demande de modification conformément à l'avis ou au rapport d'évaluation visé à l'article 66 et informent le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des motifs du rejet.

2. Dans le cas d'une autorisation de mise sur le marché octroyée en application de la procédure centralisée, la Commission élabore un projet de décision concernant la modification. Lorsque le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'Agence, la Commission fournit une annexe où sont expliquées en détail les raisons qui l'ont amenée à ne pas se rallier à l'avis de l'Agence. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision en ce qui concerne la modification de l'autorisation de mise sur le marché ou le rejet de la modification. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

3. L'autorité compétente ou la Commission, selon le cas, notifie sans tarder l'autorisation de mise sur le marché modifiée au titulaire de celle-ci.

4. La base de données sur les médicaments est actualisée en conséquence par l'autorité compétente, la Commission, l'Agence ou les autorités compétentes des États membres figurant sur la liste visée à l'article 62, paragraphe 2, point e), selon le cas.

*Article 68***Mise en œuvre des modifications requérant une évaluation**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne peut mettre en œuvre une modification requérant une évaluation qu'après qu'une autorité compétente ou la Commission, selon le cas, a modifié la décision d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché conformément à cette modification, a fixé une échéance pour sa mise en œuvre et en a informé le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 67, paragraphe 3.

2. Lorsqu'une autorité compétente ou la Commission en fait la demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit sans tarder toute information relative à la mise en œuvre d'une modification.

*Section 4***Harmonisation des résumés des caractéristiques du produit pour les médicaments autorisés en application de procédures nationales***Article 69***Champ d'application de l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit d'un médicament vétérinaire**

Un résumé des caractéristiques du produit harmonisé est élaboré conformément à la procédure prévue aux articles 70 et 71 pour:

▼B

- a) les médicaments vétérinaires de référence ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique et pour lesquels des autorisations de mise sur le marché ont été octroyées en application de l'article 47 dans différents États membres pour le même titulaire d'autorisations de mise sur le marché;
- b) les médicaments vétérinaires génériques et hybrides.

*Article 70***Procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires de référence**

1. Les autorités compétentes soumettent chaque année au groupe de coordination une liste des médicaments vétérinaires de référence et de leur résumé des caractéristiques du produit pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application de l'article 47 si, selon l'autorité compétente, ils doivent être soumis à la procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut demander qu'un médicament vétérinaire de référence soit soumis à la procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit en soumettant au groupe de coordination la liste des différents noms de ce médicament vétérinaire et des différents résumés des caractéristiques du produit pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été octroyée en application de l'article 47 dans différents États membres.

3. Le groupe de coordination, compte tenu des listes fournies par les États membres conformément au paragraphe 1 et de toute demande reçue de la part d'un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché conformément au paragraphe 2, dresse chaque année et publie une liste des médicaments vétérinaires de référence dont les résumés des caractéristiques du produit doivent être harmonisés et désigne un État membre de référence pour chaque médicament vétérinaire de référence concerné.

4. En élaborant la liste des médicaments vétérinaires de référence dont les résumés des caractéristiques du produit doivent être harmonisés, le groupe de coordination peut décider de l'ordre de priorité qu'il applique à son travail d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, compte tenu des recommandations de l'Agence relatives à la catégorie ou au groupe de médicaments vétérinaires de référence qui doivent être harmonisés afin de protéger la santé humaine, la santé animale ou l'environnement, y compris les mesures d'atténuation destinées à prévenir les risques pour l'environnement.

5. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre de référence visé au paragraphe 3 du présent article, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit au groupe de coordination un résumé détaillant les différences entre les résumés des caractéristiques du produit ainsi que sa proposition d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, des notices et des étiquetages conformément à l'article 7, accompagnés des éléments existants soumis conformément à l'article 8 et qui sont pertinents pour la proposition d'harmonisation en question.

▼B

6. Dans les 180 jours qui suivent la réception des informations visées au paragraphe 5, l'autorité compétente de l'État membre de référence examine, en consultant le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, les documents soumis conformément au paragraphe 5, prépare un rapport et le soumet au groupe de coordination et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

7. Après réception du rapport, si le groupe de coordination s'accorde par consensus sur le résumé harmonisé des caractéristiques du produit, l'autorité compétente de l'État membre de référence constate qu'il y a accord, clôt la procédure, en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et transmet à celui-ci le résumé harmonisé des caractéristiques du produit.

8. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités compétentes de chaque État membre approprié les traductions nécessaires du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage conformément à l'article 7, dans le délai imparti par le groupe de coordination.

9. Lorsqu'il y a accord conformément au paragraphe 7, les autorités compétentes de chaque État membre approprié modifient l'autorisation de mise sur le marché en conformité avec l'accord dans les 30 jours qui suivent la réception des traductions visées au paragraphe 8.

10. L'autorité compétente de l'État membre de référence prend les mesures qui s'imposent afin de parvenir à un accord au sein du groupe de coordination avant le lancement de la procédure visée au paragraphe 11.

11. Lorsque, en l'absence de consensus, il n'y a pas d'accord en faveur d'un résumé harmonisé des caractéristiques du produit après les efforts mentionnés au paragraphe 10 du présent article, la procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union visée aux articles 83 et 84 s'applique.

12. Afin de maintenir le degré d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit qui a été obtenu, toute future modification des autorisations de mise sur le marché concernées applique la procédure de reconnaissance mutuelle.

*Article 71***Procédure d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires génériques et hybrides**

1. Lorsque la procédure visée à l'article 70 a été close ou qu'un résumé harmonisé des caractéristiques du produit d'un médicament vétérinaire de référence a été convenu, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires génériques demandent, dans les 60 jours qui suivent la décision des autorités compétentes de chaque État membre et conformément à l'article 62, l'harmonisation des rubriques suivantes du résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments vétérinaires génériques concernés, le cas échéant:

- a) les espèces cibles;
- b) les informations cliniques visées à l'article 35, paragraphe 1, point c);
- c) le temps d'attente.

▼B

2. Par dérogation au paragraphe 1, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire hybride s'appuie sur d'autres études précliniques ou essais cliniques, les rubriques du résumé des caractéristiques du produit visées au paragraphe 1 ne sont pas considérées comme devant faire l'objet d'une harmonisation.

3. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires génériques et hybrides veillent à ce que les résumés des caractéristiques du produit de leurs médicaments soient essentiellement similaires à ceux des médicaments vétérinaires de référence.

*Article 72***Documentation relative à la sécurité pour l'environnement et évaluation des risques pour l'environnement de certains médicaments vétérinaires**

La liste visée à l'article 70, paragraphe 1, ne contient aucun médicament vétérinaire de référence autorisé avant le 1^{er} octobre 2005 et qui a été identifié comme pouvant être nocif pour l'environnement et qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation des risques pour l'environnement.

Lorsque le médicament vétérinaire de référence a été autorisé avant le 1^{er} octobre 2005, et qu'il a été identifié comme pouvant être nocif pour l'environnement et qu'il n'a pas fait l'objet d'une évaluation des risques pour l'environnement, l'autorité compétente demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre à jour la documentation relative à la sécurité pour l'environnement visée à l'article 8, paragraphe 1, point b), compte tenu du réexamen visé à l'article 156, et, le cas échéant, l'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments vétérinaires génériques de ces médicaments vétérinaires de référence.

Section 5**Pharmacovigilance***Article 73***Système de pharmacovigilance de l'Union**

1. Les États membres, la Commission, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché collaborent à la création et à la gestion d'un système de pharmacovigilance de l'Union qui leur permet d'effectuer des tâches de pharmacovigilance eu égard à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires autorisés de sorte que le rapport bénéfice/risque soit évalué en permanence.

2. Les autorités compétentes, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché prennent les mesures nécessaires pour mettre à disposition des moyens de notifier et encouragent la notification des effets indésirables présumés suivants:

- a) toute réaction défavorable et non voulue à un médicament vétérinaire constatée chez tout animal;
- b) tout manque d'efficacité d'un médicament vétérinaire observé après qu'il a été administré à un animal, que cette administration soit ou non conforme au résumé des caractéristiques du produit;

▼B

- c) tout incident environnemental observé à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal;
- d) toute réaction nocive constatée chez l'homme exposé à un médicament vétérinaire;
- e) toute détection de la présence d'une substance pharmacologiquement active ou d'un résidu marqueur dans un produit d'origine animale à une teneur dépassant les limites maximales de résidus fixées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 après respect du temps d'attente fixé;
- f) toute présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire;
- g) toute réaction défavorable et non voulue à un médicament à usage humain constatée chez un animal.

*Article 74***Base de données de l'Union sur la pharmacovigilance**

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres, établit et gère une base de données de l'Union sur la pharmacovigilance aux fins de la notification et de l'enregistrement des effets indésirables présumés visés à l'article 73, paragraphe 2, (ci-après dénommée «base de données sur la pharmacovigilance»), laquelle contient également les informations relatives à la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée à l'article 77, paragraphe 8, les numéros de référence du dossier permanent du système de pharmacovigilance, les résultats et les conclusions du processus de gestion des signaux et les résultats des inspections de pharmacovigilance conformément à l'article 126.
2. La base de données sur la pharmacovigilance et la base de données sur les médicaments visée à l'article 55 sont interconnectées.
3. En collaboration avec les États membres et la Commission, l'Agence définit les spécifications fonctionnelles de la base de données sur la pharmacovigilance.
4. L'Agence veille à ce que les informations notifiées soient téléchargées dans la base de données sur la pharmacovigilance et rendues accessibles conformément à l'article 75.
5. Le système de la base de données sur la pharmacovigilance est établi sous la forme d'un réseau de traitement des données permettant la transmission de données entre les États membres, la Commission, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de sorte qu'en cas d'alerte liée aux données de pharmacovigilance, il soit possible d'examiner les options de gestion des risques et toute mesure appropriée visée aux articles 129, 130 et 134.

*Article 75***Accès à la base de données sur la pharmacovigilance**

1. Les autorités compétentes ont accès sans restriction à la base de données sur la pharmacovigilance.

▼B

2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont un accès à la base de données sur la pharmacovigilance limité aux données liées aux médicaments vétérinaires pour lesquels ils détiennent une autorisation de mise sur le marché et aux autres données non confidentielles liées aux médicaments vétérinaires pour lesquels ils ne détiennent pas d'autorisation de mise sur le marché, dans la mesure où cela est nécessaire pour leur permettre de s'acquitter des responsabilités qui leur incombent en matière de pharmacovigilance en application des articles 77, 78 et 81.
3. Le public a accès à la base de données sur la pharmacovigilance en ce qui concerne les informations suivantes, sans pouvoir les modifier:
 - a) le nombre et, au plus tard deux ans après le 28 janvier 2022, l'incidence d'effets indésirables présumés notifiés chaque année, ventilés par médicament vétérinaire, espèce animale et type d'effet indésirable présumé;
 - b) les résultats et les conclusions visés à l'article 81, paragraphe 1, issus du processus de gestion des signaux effectué par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne les médicaments vétérinaires ou les groupes de médicaments vétérinaires.

*Article 76***Notification et enregistrement des effets indésirables présumés**

1. Les autorités compétentes consignent dans la base de données sur la pharmacovigilance tous les effets indésirables présumés qui leur ont été notifiés et qui sont survenus sur le territoire de leur État membre, dans les 30 jours qui suivent la réception des notifications.
2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché consignent dans la base de données sur la pharmacovigilance tous les effets indésirables présumés concernant leurs médicaments vétérinaires autorisés qui leur ont été notifiés et qui sont survenus dans l'Union ou dans un pays tiers ou qui ont été publiés dans la littérature scientifique, sans retard et au plus tard dans les 30 jours qui suivent la réception des notifications.
3. Pour les médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée ou pour les médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure nationale qui relèvent d'une saisine dans l'intérêt de l'Union visée à l'article 82, l'Agence peut exiger du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'il recueille des données spécifiques de pharmacovigilance, en plus des données énumérées à l'article 73, paragraphe 2, et qu'il procède à des études de surveillance après mise sur le marché. L'Agence expose en détail les motifs de la requête, fixe un délai approprié et en informe les autorités compétentes.
4. Pour les produits autorisés en application de la procédure nationale, les autorités compétentes peuvent exiger du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'il recueille des données spécifiques de pharmacovigilance, en plus des données énumérées à l'article 73, paragraphe 2, et qu'il procède à des études de surveillance postérieures à la mise sur le marché. L'autorité compétente expose en détail les motifs de la requête, fixe un délai approprié et en informe les autres autorités compétentes et l'Agence.

*Article 77***Responsabilités des titulaires d'autorisations de mise sur le marché en matière de pharmacovigilance**

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché créent et gèrent un système destiné à recueillir, à compiler et à évaluer les informations relatives aux effets indésirables présumés de leurs médicaments vétérinaires autorisés, lequel leur permet de s'acquitter des responsabilités qui leur incombent en matière de pharmacovigilance (ci-après dénommé «système de pharmacovigilance»).
2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché dispose d'un ou plusieurs dossiers permanents du système de pharmacovigilance, qui décrivent en détail le système de pharmacovigilance pour ses médicaments vétérinaires autorisés. Pour chaque médicament vétérinaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne dispose pas de plus d'un dossier permanent.
3. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché désigne un représentant local ou régional qui reçoit les notifications d'effets indésirables présumés et qui est capable de communiquer dans les langues des États membres appropriés.
4. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est responsable de la pharmacovigilance du médicament vétérinaire pour lequel il détient une autorisation de mise sur le marché. Il évalue en permanence par des moyens adéquats le rapport bénéfice/risque de ce médicament vétérinaire et, le cas échéant, prend les mesures qui s'imposent.
5. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché respecte les bonnes pratiques de pharmacovigilance applicables aux médicaments vétérinaires.
6. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, des mesures nécessaires sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires ainsi que sur le format et le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance et de son résumé. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.
7. Lorsque les tâches de pharmacovigilance ont été sous-traitées à un tiers par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, les modalités de cette sous-traitance sont exposées en détail dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.
8. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché désigne une ou plusieurs personnes qualifiées responsable de la pharmacovigilance pour réaliser les tâches prévues à l'article 78. Ces personnes résident et exercent leurs activités dans l'Union et possèdent les qualifications appropriées et sont en permanence à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Une seule de ces personnes qualifiées est désignée pour chaque dossier permanent du système de pharmacovigilance.
9. Les tâches, énumérées à l'article 78, de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance visée au paragraphe 8 du présent article peuvent être sous-traitées à un tiers, dans le respect des conditions fixées audit paragraphe. Dans ce cas, les modalités de cette sous-traitance sont précisées en détail dans le contrat et figurent dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

▼B

10. Sur la base de l'évaluation des données de pharmacovigilance, et si nécessaire, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché introduit sans tarder une demande de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 62.

11. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne diffuse pas au public des informations de pharmacovigilance en ce qui concerne ses médicaments vétérinaires sans notifier préalablement ou simultanément son intention à l'autorité compétente qui a accordé l'autorisation de mise sur le marché ou à l'Agence, selon le cas.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que cette annonce au public soit présentée de manière objective et ne soit pas trompeuse.

*Article 78***Personnes qualifiées responsables de la pharmacovigilance**

1. La personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, visée à l'article 77, paragraphe 8, veille à ce que les tâches suivantes soient accomplies:

- a) établir et mettre à jour le dossier permanent du système de pharmacovigilance;
- b) attribuer des numéros de référence au dossier permanent du système de pharmacovigilance et verser ce numéro de référence dans la base de données sur la pharmacovigilance pour chaque médicament;
- c) notifier aux autorités compétentes et à l'Agence, selon le cas, le lieu de l'activité;
- d) établir et gérer un système qui garantit que tous les effets indésirables présumés qui sont portés à l'attention du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sont recueillis et enregistrés de manière à être accessibles au minimum sur un site dans l'Union;
- e) compiler les effets indésirables présumés visés à l'article 76, paragraphe 2, les évaluer, le cas échéant, et les enregistrer dans la base de données sur la pharmacovigilance;
- f) veiller à ce que toute requête des autorités compétentes ou de l'Agence concernant la transmission des informations complémentaires nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice-risque d'un médicament vétérinaire reçoive rapidement une réponse complète;
- g) fournir aux autorités compétentes ou à l'Agence, selon le cas, toutes autres informations utiles pour détecter une modification du rapport bénéfice-risque d'un médicament vétérinaire, notamment les informations appropriées relatives aux études de surveillance après mise sur le marché;
- h) appliquer le processus de gestion des signaux visé à l'article 81 et veiller à ce que les modalités pour s'acquitter des responsabilités visées à l'article 77, paragraphe 4, soient en place;
- i) contrôler le système de pharmacovigilance et veiller, si nécessaire, à ce qu'un plan de mesures préventives ou correctives approprié soit élaboré et appliqué et, si nécessaire, à ce que le dossier permanent du système de pharmacovigilance soit modifié;

▼B

- j) veiller à ce que tous les membres du personnel du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché intervenant dans l'exécution des activités de pharmacovigilance bénéficient d'une formation continue;
 - k) communiquer toute mesure réglementaire prise dans un pays tiers en lien avec les données de pharmacovigilance aux autorités compétentes et à l'Agence dans les vingt et un jours qui suivent la réception de ces informations.
2. La personne qualifiée visée à l'article 77, paragraphe 8, est le point de contact du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne les inspections de pharmacovigilance.

*Article 79***Responsabilités des autorités compétentes et de l'Agence en matière de pharmacovigilance**

1. Les autorités compétentes définissent les procédures nécessaires pour évaluer les résultats et les conclusions du processus de gestion des signaux consignés dans la base de données sur la pharmacovigilance conformément à l'article 81, paragraphe 2, ainsi que les effets indésirables présumés qui leur sont notifiés, examinent les options de gestion des risques et prennent toute mesure appropriée visée aux articles 129, 130 et 134 concernant les autorisations de mise sur le marché.
2. Les autorités compétentes peuvent imposer des obligations particulières aux vétérinaires et aux autres professionnels de la santé en matière de notification des effets indésirables présumés. L'Agence peut organiser des réunions ou un réseau de groupes de vétérinaires ou d'autres professionnels de la santé, lorsqu'il existe un besoin particulier de collecte, de compilation ou d'analyse de certaines données de pharmacovigilance.
3. Les autorités compétentes et l'Agence rendent publiques toutes les informations importantes concernant les effets indésirables présumés liés à l'utilisation d'un médicament vétérinaire. Elles le font en temps utile et par tout moyen de communication accessible au public, en le notifiant préalablement ou simultanément au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
4. Les autorités compétentes vérifient, en effectuant les contrôles et inspections visés aux articles 123 et 126, que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché respectent les exigences en matière de pharmacovigilance énoncées dans la présente section.
5. L'Agence définit les procédures nécessaires pour évaluer les effets indésirables présumés qui lui sont notifiés concernant les médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée et recommande des mesures de gestion des risques à la Commission. La Commission prend toute mesure visée aux articles 129, 130 et 134 qui est appropriée concernant les autorisations de mise sur le marché.
6. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, peut à tout moment exiger du titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'il soumette une copie du dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.



Article 80

Délégation de tâches entre autorités compétentes

1. Une autorité compétente peut déléguer toute tâche lui incombant visée à l'article 79 à une autorité compétente dans un autre État membre, à condition que ce dernier y consente par écrit.
2. L'autorité compétente qui confère une délégation visée au paragraphe 1 en informe la Commission, l'Agence et les autres autorités compétentes et rend cette information publique.

Article 81

Processus de gestion des signaux

1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché conduisent un processus de gestion des signaux pour leurs médicaments vétérinaires, si nécessaire, en tenant compte du volume des ventes et d'autres données pertinentes de pharmacovigilance dont ils sont raisonnablement censés avoir connaissance et qui sont susceptibles d'être utiles pour le processus de gestion des signaux. Ces données peuvent comprendre les informations scientifiques issues de revues scientifiques.
2. Lorsque le processus de gestion des signaux identifie une modification du rapport bénéfice-risque ou un nouveau risque, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché le notifient sans tarder et au plus tard dans les 30 jours aux autorités compétentes ou à l'Agence, selon le cas, et prennent les mesures nécessaires conformément à l'article 77, paragraphe 10.

Tous les résultats et conclusions du processus de gestion des signaux, dont la conclusion sur le rapport bénéfice-risque et, le cas échéant, les références aux revues scientifiques pertinentes, sont consignés par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché dans la base de données sur la pharmacovigilance au moins une fois par an.

Pour les médicaments vétérinaires visés à l'article 42, paragraphe 2, point c), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché consigne dans la base de données sur la pharmacovigilance tous les résultats et conclusions du processus de gestion des signaux, dont la conclusion sur le rapport bénéfice-risque et, le cas échéant, les références aux revues scientifiques pertinentes à la fréquence indiquée dans l'autorisation de mise sur le marché.

3. Les autorités compétentes et l'Agence peuvent décider d'effectuer des processus de gestion des signaux ciblés pour un médicament vétérinaire donné ou pour un groupe de médicaments vétérinaires.
4. Aux fins du paragraphe 3, l'Agence et le groupe de coordination se partagent les tâches liées au processus de gestion des signaux ciblé et sélectionnent ensemble pour chaque médicament vétérinaire ou groupe de médicaments vétérinaires une autorité compétente responsable de ce processus de gestion des signaux ciblé ou désignent l'Agence à cette fin (ci-après dénommée «autorité chef de file»).

▼B

5. Lorsqu'ils sélectionnent une autorité chef de file, l'Agence et le groupe de coordination s'efforcent d'équilibrer la répartition des tâches et d'éviter de dupliquer le travail.

6. Lorsque les autorités compétentes ou la Commission, selon le cas, estiment que des suites doivent être données, elles prennent les mesures appropriées visées aux articles 129, 130 et 134.

Section 6**Saisine dans l'intérêt de l'Union***Article 82***Champ d'application de la saisine dans l'intérêt de l'Union**

1. Lorsque les intérêts de l'Union sont en jeu, notamment ceux de la santé publique, de la santé animale ou de l'environnement en ce qui concerne la qualité, l'innocuité ou l'efficacité des médicaments vétérinaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, une ou plusieurs autorités compétentes d'un ou plusieurs États membres ou la Commission peuvent faire part de leur préoccupation à l'Agence aux fins de l'application de la procédure prévue à l'article 83. L'objet de la préoccupation doit être clairement cerné.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente concernée ou la Commission en informent les autres parties concernées.

3. Les autorités compétentes des États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché transmettent à l'Agence, à sa demande, toutes les informations disponibles en rapport avec la saisine dans l'intérêt de l'Union.

4. L'Agence peut limiter la saisine dans l'intérêt de l'Union à certaines parties spécifiques des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

*Article 83***Procédure de saisine dans l'intérêt de l'Union**

1. L'Agence publie sur son site internet l'information selon laquelle une saisine a été introduite en vertu de l'article 82 et invite les parties intéressées à faire part de leurs observations.

2. L'Agence demande au comité visé à l'article 139 d'examiner la question qui lui a été soumise. Le comité émet un avis motivé dans les 120 jours après qu'il a été saisi. Il peut prolonger ce délai d'une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à 60 jours, compte tenu des commentaires des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés.

3. Avant d'émettre son avis, le comité donne aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés la possibilité de fournir des explications dans un délai qu'il impartit. Le comité peut suspendre le délai visé au paragraphe 2 pour permettre aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés de préparer leurs explications.

4. Aux fins de l'examen de la question, le comité désigne l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut désigner des experts indépendants chargés de le conseiller sur des aspects spécifiques. Lorsqu'il désigne ces experts, il définit leurs tâches et fixe une date limite pour leur réalisation.

▼B

5. L'Agence transmet l'avis définitif du comité, dans les 15 jours suivant son adoption par le comité, aux États membres, à la Commission et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés. L'avis est accompagné d'un rapport d'évaluation d'un ou de plusieurs médicaments vétérinaires et de la motivation des conclusions qui y figurent.

6. Dans les 15 jours suivant la réception de l'avis du comité, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut notifier par écrit à l'Agence son intention de demander un réexamen de cet avis. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet les motifs détaillés de la demande de réexamen à l'Agence dans les 60 jours suivant la réception de l'avis.

7. Dans les 60 jours suivant la réception de la demande visée au paragraphe 6, le comité réexamine son avis. Les motivations des conclusions obtenues sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5.

*Article 84***Décision faisant suite à la saisine dans l'intérêt de l'Union**

1. Dans les 15 jours qui suivent la réception de l'avis visé à l'article 83, paragraphe 5, et après les éventuelles procédures visées à l'article 83, paragraphes 6 et 7, la Commission élabore un projet de décision. Si le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'Agence, la Commission joint une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences.

2. La Commission transmet le projet de décision aux États membres.

3. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, une décision sur la saisine dans l'intérêt de l'Union. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2. Sauf indication contraire figurant dans la notification de la saisine effectuée conformément à l'article 82, la décision de la Commission s'applique aux médicaments vétérinaires concernés par la saisine.

4. Lorsque les médicaments vétérinaires concernés par la saisine ont été autorisés en application d'une procédure nationale, de la procédure de reconnaissance mutuelle ou de la procédure décentralisée, la décision de la Commission visée au paragraphe 3 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés.

5. Les autorités compétentes et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés prennent toutes les mesures qui s'imposent à l'égard des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires concernés afin de se conformer à la décision de la Commission visée au paragraphe 3 du présent article dans les 30 jours de sa notification, à moins que la décision ne fixe un autre délai. Ces mesures comprennent, le cas échéant, une requête au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre une demande de modification au sens de l'article 62, paragraphe 1.

6. Dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée concernés par la saisine, la Commission adresse sa décision visée au paragraphe 3 au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et la communique également aux États membres.

7. Les médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure nationale qui ont fait l'objet d'une procédure de saisine sont transférés vers une procédure de reconnaissance mutuelle.



CHAPITRE V

MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES HOMÉOPATHIQUES

Article 85

Médicaments vétérinaires homéopathiques

1. Les médicaments vétérinaires homéopathiques qui satisfont aux conditions énoncées à l'article 86 sont enregistrés conformément à l'article 87.
2. Les médicaments vétérinaires homéopathiques qui ne satisfont pas aux conditions énoncées à l'article 86 sont soumis à l'article 5.

Article 86

Enregistrement des médicaments vétérinaires homéopathiques

1. Est soumis à la procédure d'enregistrement un médicament vétérinaire homéopathique qui remplit toutes les conditions énumérées ci-après:
 - a) il est administré par une voie décrite dans la Pharmacopée européenne ou, à défaut, dans les pharmacopées utilisées de façon officielle dans les États membres;
 - b) son degré de dilution est suffisant pour garantir son innocuité et il ne contient pas plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère;
 - c) aucune indication thérapeutique ne figure sur son étiquetage ou dans toute information y relative.
2. Les États membres peuvent définir des procédures d'enregistrement des médicaments vétérinaires homéopathiques en plus de ceux énoncés dans le présent chapitre.

Article 87

Demande et procédure pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires homéopathiques

1. Sont joints à la demande d'enregistrement d'un médicament homéopathique vétérinaire les documents suivants:
 - a) le nom scientifique ou tout autre nom figurant dans une pharmacopée de la ou des souches homéopathiques avec mention de la voie d'administration, de la forme pharmaceutique et du degré de dilution à enregistrer;
 - b) un dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches et justifiant leur usage homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate; dans le cas des médicaments vétérinaires homéopathiques contenant des substances biologiques, une description des mesures prises pour garantir l'absence de tout agent pathogène;
 - c) le dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et une description de la méthode de dilution et de dynamisation;
 - d) l'autorisation de fabriquer les médicaments vétérinaires homéopathiques en question;

▼B

- e) des copies des enregistrements éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments vétérinaires homéopathiques dans d'autres États membres;
 - f) le texte appelé à figurer sur la notice, sur l'emballage extérieur et sur le conditionnement primaire des médicaments vétérinaires homéopathiques à enregistrer;
 - g) des données concernant la stabilité du médicament vétérinaire homéopathique;
 - h) dans le cas de médicaments vétérinaires homéopathiques destinés à des espèces animales productrices d'aliments, les substances actives sont les substances pharmacologiquement actives autorisées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 et à tout acte adopté sur la base de celui-ci.
2. Une demande d'enregistrement peut concerner une série de médicaments vétérinaires homéopathiques de la même forme pharmaceutique et obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques.
 3. L'autorité compétente peut déterminer les conditions dans lesquelles le médicament vétérinaire homéopathique enregistré peut être mis à disposition.
 4. La procédure d'enregistrement d'un médicament vétérinaire homéopathique est achevée dans les 90 jours suivant le dépôt d'une demande conforme.
 5. Un titulaire d'un enregistrement de médicaments vétérinaires homéopathiques est soumis aux mêmes obligations qu'un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 2, paragraphe 5.
 6. L'enregistrement d'un médicament vétérinaire homéopathique n'est accordé qu'à un demandeur établi dans l'Union. L'obligation d'être établi dans l'Union s'applique également aux titulaires d'enregistrements.

*CHAPITRE VI***FABRICATION, IMPORTATION ET EXPORTATION***Article 88***Autorisations de fabrication**

1. Une autorisation de fabrication est exigée pour pouvoir effectuer les activités suivantes:
 - a) fabriquer des médicaments vétérinaires, même s'ils sont uniquement destinés à l'exportation;
 - b) prendre part à l'une des étapes du processus consistant à fabriquer un médicament vétérinaire ou à amener un médicament vétérinaire à son état final, y compris prendre part à la transformation, à l'assemblage, au conditionnement et au reconditionnement, à l'étiquetage et au ré-étiquetage, à la conservation, à la stérilisation, aux essais ou à la libération du médicament, pour sa délivrance dans le cadre de ce processus; ou
 - c) importer des médicaments vétérinaires.
2. Sans préjudice du paragraphe 1 du présent article, les États membres peuvent décider qu'une autorisation de fabrication n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou de présentation des médicaments vétérinaires, lorsque ces opérations sont exécutées uniquement pour le commerce de détail directement auprès du public conformément aux articles 103 et 104.

▼B

3. Lorsque le paragraphe 2 s'applique, la notice est fournie pour chaque unité et le numéro de lot et la date de péremption sont clairement indiqués.
4. Les autorités compétentes enregistrent les autorisations de fabrication qu'elles ont octroyées dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros créée conformément à l'article 91.
5. Les autorisations de fabrication sont valables dans toute l'Union.

*Article 89***Demande d'autorisation de fabrication**

1. Une demande d'autorisation de fabrication est soumise à une autorité compétente de l'État membre dans lequel se situe le site de fabrication.
2. Les demandes d'autorisation de fabrication comportent au moins les informations suivantes:
 - a) les médicaments vétérinaires à fabriquer ou à importer;
 - b) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du demandeur;
 - c) les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer;
 - d) des précisions sur le site de fabrication où les médicaments vétérinaires doivent être fabriqués ou importés;
 - e) une déclaration attestant que le demandeur remplit les obligations énoncées aux articles 93 et 97.

*Article 90***Procédure d'octroi des autorisations de fabrication**

1. Avant d'octroyer une autorisation de fabrication, l'autorité compétente effectue une inspection du site de fabrication.
2. L'autorité compétente peut exiger du demandeur qu'il fournisse des informations en complément de celles fournies dans la demande conformément à l'article 89. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, le délai prévu au paragraphe 4 du présent article est suspendu ou révoqué jusqu'à ce que le demandeur ait fourni les données supplémentaires requises.
3. Une autorisation de fabrication n'est valable que pour le site de fabrication et les formes pharmaceutiques indiqués dans la demande visée à l'article 89.
4. Les États membres fixent les procédures d'octroi ou de refus des autorisations de fabrication. Ces procédures ne durent pas plus de 90 jours à compter de la réception par l'autorité compétente d'une demande d'autorisation de fabrication.
5. Une autorisation de fabrication peut être octroyée à titre conditionnel, sous réserve de l'obligation faite au demandeur de prendre des mesures ou d'adopter des procédures spécifiques dans un intervalle de temps donné. Lorsqu'une autorisation de fabrication a été octroyée à titre conditionnel, elle est suspendue ou retirée si les exigences ne sont pas respectées.



Article 91

Base de données sur la fabrication et la distribution en gros

1. L'Agence crée et gère une base de données de l'Union sur la fabrication, l'importation et la distribution en gros (ci-après dénommée «base de données sur la fabrication et la distribution en gros»).
2. La base de données sur la fabrication et la distribution en gros contient des informations sur l'octroi, la suspension ou le retrait par les autorités compétentes d'autorisations de fabrication, d'autorisations de distribution en gros, de certificats de bonnes pratiques de fabrication et d'enregistrements de fabricants, d'importateurs et de distributeurs de substances actives.
3. Les autorités compétentes consignent dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros les informations relatives aux autorisations de fabrication et de distribution en gros et aux certificats accordés conformément aux articles 90, 94 et 100, ainsi que les informations relatives aux importateurs, aux fabricants et aux distributeurs de substances actives enregistrés conformément à l'article 95.
4. En collaboration avec les États membres et la Commission, l'Agence définit les spécifications fonctionnelles de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros, y compris le format du dépôt électronique de données.
5. L'Agence veille à ce que les informations encodées dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros soient recueillies et rendues accessibles, et qu'elles soient partagées.
6. Les autorités compétentes bénéficient d'un accès sans restriction à la base de données sur la fabrication et la distribution en gros.
7. Le public a accès aux informations de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros, sans pouvoir les modifier.

Article 92

Demande de modification des autorisations de fabrication

1. Si le titulaire d'une autorisation de fabrication sollicite une modification de cette autorisation de fabrication, la procédure d'examen de la demande doit être close dans un délai de 30 jours à compter de la date de réception de la demande par l'autorité compétente. Dans des cas justifiés, y compris lorsqu'une inspection est nécessaire, l'autorité compétente peut prolonger ce délai jusqu'à 90 jours.
2. La demande visée au paragraphe 1 contient une description de la modification sollicitée.
3. Au cours du délai visé au paragraphe 1, l'autorité compétente peut exiger du titulaire d'une autorisation de fabrication qu'il fournisse des informations supplémentaires dans un délai déterminé et peut décider de procéder à une inspection. La procédure est suspendue jusqu'à ce que ces informations supplémentaires aient été fournies.
4. L'autorité compétente évalue la demande visée au paragraphe 1, informe le titulaire d'une autorisation de fabrication du résultat de l'évaluation et, s'il y a lieu, modifie l'autorisation de fabrication et actualise, le cas échéant, la base de données sur la fabrication et la distribution en gros.

*Article 93***Obligations du titulaire d'une autorisation de fabrication**

1. Le titulaire d'une autorisation de fabrication:
 - a) dispose, pour les activités indiquées dans son autorisation de fabrication, de locaux, d'équipements techniques et d'infrastructures pour les essais appropriés et suffisants;
 - b) dispose des services d'au moins une personne qualifiée visée à l'article 97 et s'assure que la personne qualifiée se conforme au présent article;
 - c) met la personne qualifiée visée à l'article 97 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en lui donnant accès à tous les documents et locaux nécessaires et en mettant à sa disposition tous les équipements techniques et infrastructures pour les essais nécessaires;
 - d) informe l'autorité compétente au moins 30 jours avant de remplacer la personne qualifiée visée à l'article 97 ou, si cela n'est pas possible car le remplacement est imprévu, en informe immédiatement l'autorité compétente;
 - e) dispose des services d'un personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre approprié tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;
 - f) autorise à tout moment l'accès aux locaux aux représentants de l'autorité compétente;
 - g) tient un registre détaillé de tous les médicaments vétérinaires qu'il fournit, conformément à l'article 96, et conserve des échantillons de chaque lot;
 - h) ne fournit des médicaments vétérinaires qu'à des distributeurs en gros de médicaments vétérinaires;
 - i) informe immédiatement l'autorité compétente et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il obtient des informations indiquant que les médicaments couverts par son autorisation de fabrication sont falsifiés ou soupçonnés de l'être, que ces médicaments vétérinaires soient distribués via la chaîne d'approvisionnement légale ou par des moyens illégaux, y compris la vente illégale au moyen de services de la société de l'information;
 - j) respecte les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et utilise comme matières premières uniquement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives;
 - k) vérifie que chaque fabricant, distributeur et importateur dans l'Union auprès de qui il obtient des substances actives est enregistré auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le fabricant, le distributeur et l'importateur sont établis, conformément à l'article 95;
 - l) procède à des audits, sur la base d'une évaluation des risques, des fabricants, distributeurs et importateurs auprès de qui il obtient des substances actives.

▼B

2. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, des mesures concernant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et des substances actives utilisées comme matières premières, visées au paragraphe 1, point j), du présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 94***Certificats de bonnes pratiques de fabrication**

1. Dans les 90 jours suivant une inspection, l'autorité compétente délivre au fabricant un certificat de bonnes pratiques de fabrication pour le site de fabrication concerné si l'inspection permet de conclure que ce fabricant respecte les exigences fixées dans le présent règlement et l'acte d'exécution visés à l'article 93, paragraphe 2.

2. Si l'inspection visée au paragraphe 1 du présent article aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les bonnes pratiques de fabrication, cette information est consignée dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros visée à l'article 91.

3. Les conclusions tirées d'une inspection effectuée chez un fabricant sont valables dans toute l'Union.

4. Sans préjudice des accords éventuellement conclus entre l'Union et un pays tiers, une autorité compétente, la Commission ou l'Agence peut exiger d'un fabricant établi dans un pays tiers qu'il se soumette à une inspection du type de celle visée au paragraphe 1.

5. Les importateurs de médicaments vétérinaires s'assurent, avant que ces produits n'entrent dans l'Union, que le fabricant établi dans un pays tiers dispose d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré par une autorité compétente ou, lorsque le pays tiers a conclu un accord avec l'Union, d'une confirmation équivalente.

*Article 95***Importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives établis dans l'Union**

1. Les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives, utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires, qui sont établis dans l'Union enregistrent leur activité auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis et appliquent les bonnes pratiques de fabrication ou les bonnes pratiques de distribution, selon le cas.

2. Le formulaire d'enregistrement pour enregistrer l'activité auprès de l'autorité compétente comprend, au minimum, les renseignements suivants:

- a) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social;
- b) les substances actives à importer, fabriquer ou distribuer;
- c) les détails des locaux et de l'équipement technique.

▼B

3. Les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives visés au paragraphe 1 soumettent leur formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente au moins 60 jours avant la date prévue de début de leur activité. Les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives en activité avant le 28 janvier 2022 soumettent leur formulaire d'enregistrement à l'autorité compétente au plus tard le 29 mars 2022.

4. L'autorité compétente peut, sur la base d'une évaluation du risque, décider de procéder à une inspection. Si l'autorité compétente notifie, dans les 60 jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, qu'une inspection sera effectuée, l'activité ne peut commencer avant que l'autorité compétente n'ait indiqué que l'activité pouvait commencer. Dans ce cas, l'autorité compétente effectue l'inspection et communique aux importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives visés au paragraphe 1 les résultats de l'inspection dans les 60 jours après la date de notification de l'inspection. Si, dans les 60 jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, l'autorité compétente n'a pas notifié qu'une inspection serait effectuée, l'activité peut commencer.

5. Les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives visés au paragraphe 1 communiquent annuellement à l'autorité compétente les changements qui ont eu lieu concernant les renseignements fournis dans le formulaire d'enregistrement. Tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou l'innocuité des substances actives fabriquées, importées ou distribuées est immédiatement notifié.

6. Les autorités compétentes introduisent les informations fournies conformément au paragraphe 2 du présent article et à l'article 132 dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros visée à l'article 91.

7. Le présent article s'entend sans préjudice de l'article 94.

8. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, des mesures relatives aux bonnes pratiques de distribution pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 96***Tenue d'un registre**

1. Le titulaire d'une autorisation de fabrication inscrit dans un registre les informations suivantes pour ce qui concerne tous les médicaments vétérinaires qu'il fournit:

- a) la date de la transaction;
- b) le nom du médicament vétérinaire, et le numéro de l'autorisation de mise sur le marché le cas échéant, ainsi que la forme pharmaceutique et le dosage, s'il y a lieu;
- c) la quantité fournie;
- d) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du destinataire;
- e) le numéro du lot;
- f) la date d'expiration.

▼B

2. Le registre visé au paragraphe 1 est tenu à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pendant un an après la date d'expiration du lot ou au moins cinq ans après la date d'inscription dans le registre, la période la plus longue étant retenue.

*Article 97***Personne qualifiée responsable de la fabrication et de la libération des lots**

1. Le titulaire d'une autorisation de fabrication dispose de façon permanente des services d'au moins une personne qualifiée qui répond aux conditions prévues au présent article et est responsable notamment de l'exécution de la mission spécifiée au présent article.

2. La personne qualifiée visée au paragraphe 1 est en possession d'un diplôme universitaire dans une ou plusieurs des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine humaine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, ou biologie.

3. La personne qualifiée visée au paragraphe 1 doit avoir exercé pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités d'assurance de la qualité des médicaments, d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives ainsi que des vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires.

La durée de l'expérience pratique visée au premier alinéa peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins cinq ans et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins six ans.

4. S'il répond personnellement aux conditions visées aux paragraphes 2 et 3, le titulaire de l'autorisation de fabrication, pour autant qu'il s'agisse d'une personne physique, peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

5. L'autorité compétente peut établir des procédures administratives appropriées pour vérifier qu'une personne qualifiée visée au paragraphe 1 satisfait aux conditions visées aux paragraphes 2 et 3.

6. La personne qualifiée visée au paragraphe 1 veille à ce que chaque lot de médicaments vétérinaires soit fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication et soumis aux essais conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Ladite personne qualifiée établit un rapport de contrôle à cet effet. Ces rapports de contrôle sont valables dans toute l'Union.

7. Lorsque des médicaments vétérinaires sont importés, la personne qualifiée visée au paragraphe 1 veille à ce que chaque lot de fabrication importé ait fait l'objet, dans l'Union, d'une analyse qualitative et quantitative complète d'au moins toutes les substances actives et ait été soumis à tous les autres essais nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires dans le respect des exigences prévues pour l'autorisation de mise sur le marché et à ce que le lot fabriqué soit conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

▼B

8. La personne qualifiée visée au paragraphe 1 conserve dans un registre les informations relatives à chaque lot de fabrication libéré. Ce registre est actualisé au fur et à mesure des opérations effectuées et tenu à la disposition de l'autorité compétente pendant un an après la date d'expiration du lot ou au moins cinq ans après la date d'inscription dans le registre, la période la plus longue étant retenue.

9. Lorsque des médicaments vétérinaires fabriqués dans l'Union sont exportés et ensuite réimportés dans l'Union en provenance d'un pays tiers, le paragraphe 6 s'applique.

10. Lorsque des médicaments vétérinaires sont importés de pays tiers avec lesquels l'Union a conclu des accords sur l'application de normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles fixées conformément à l'article 93, paragraphe 2, et qu'il est démontré que les essais visés au paragraphe 6 du présent article ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut établir le rapport de contrôle visé au paragraphe 6 du présent article sans que les essais nécessaires, visés au paragraphe 7 du présent article, ne soient effectués, à moins que l'autorité compétente de l'État membre d'importation en décide autrement.

*Article 98***Certificats des médicaments vétérinaires**

1. À la demande d'un fabricant ou d'un exportateur de médicaments vétérinaires, ou des autorités d'un pays tiers importateur, l'autorité compétente ou l'Agence certifie que:

- a) le fabricant possède une autorisation de fabrication;
- b) le fabricant possède un certificat de bonnes pratiques de fabrication tel que visé à l'article 94; ou
- c) le médicament vétérinaire concerné a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cet État membre ou, dans le cas d'une demande de l'Agence, il a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée.

2. Lorsqu'elle délivre de tels certificats, l'autorité compétente ou l'Agence tient compte des modalités administratives en vigueur en ce qui concerne le contenu et le format de tels certificats.

*CHAPITRE VII***FOURNITURE ET UTILISATION****Section 1****Distribution en gros***Article 99***Autorisations de distribution en gros**

1. La distribution en gros de médicaments vétérinaires est soumise à la possession d'une autorisation de distribution en gros.

2. Les titulaires d'une autorisation de distribution en gros sont établis dans l'Union.

▼B

3. Les autorisations de distribution en gros sont valables dans toute l'Union.
4. Les États membres peuvent décider que la fourniture, par un détaillant à un autre, de petites quantités de médicaments vétérinaires dans le même État membre n'est pas soumise à l'obligation de détenir une autorisation de distribution en gros.
5. Par dérogation au paragraphe 1, le titulaire d'une autorisation de fabrication n'est pas tenu de détenir une autorisation de distribution en gros pour les médicaments vétérinaires couverts par l'autorisation de fabrication.
6. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, des mesures relatives aux bonnes pratiques de distribution pour les médicaments vétérinaires. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 100***Demande et procédure d'autorisation de distribution en gros****▼C1**

1. Les demandes d'autorisation de distribution en gros sont soumises à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel sont situés le ou les sites du distributeur en gros.

▼B

2. Dans sa demande, le demandeur démontre qu'il satisfait aux exigences suivantes:
 - a) le demandeur dispose d'un personnel techniquement compétent et, en particulier, d'au moins une personne, désignée en tant que personne responsable, qui satisfait aux conditions prévues dans le droit national;
 - b) le demandeur a des locaux adaptés et suffisants, conformes aux exigences applicables à la conservation et à la manipulation des médicaments vétérinaires définies par l'État membre approprié;
 - c) le demandeur dispose d'un plan d'urgence garantissant l'exécution effective de toute mesure de rappel ou de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou la Commission ou engagée en coopération avec le fabricant ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire concerné;
 - d) le demandeur dispose d'un système de conservation des informations approprié garantissant le respect des obligations visées à l'article 101;
 - e) le demandeur dispose d'une déclaration attestant qu'il remplit les obligations énoncées à l'article 101.
3. Les États membres fixent les procédures d'octroi, de refus, de suspension, de retrait ou de modification d'une autorisation de distribution en gros.
4. Les procédures visées au paragraphe 3 n'excèdent pas 90 jours à compter, le cas échéant, de la date de réception de la demande par l'autorité compétente, conformément au droit national.
5. L'autorité compétente:
 - a) informe le demandeur du résultat de l'évaluation;

▼B

- b) octroie, refuse ou modifie l'autorisation de distribution en gros; et
- c) encode les informations pertinentes de l'autorisation dans la base de données sur la fabrication et la distribution en gros visée à l'article 91.

*Article 101***Obligations des distributeurs en gros**

1. Les distributeurs en gros ne reçoivent des médicaments vétérinaires que de titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'autres titulaires d'une autorisation de distribution en gros.
2. Un distributeur en gros ne fournit des médicaments vétérinaires qu'aux personnes autorisées à exercer des activités de commerce de détail dans un État membre conformément à l'article 103, paragraphe 1, à d'autres distributeurs en gros de médicaments vétérinaires et à d'autres personnes ou entités conformément au droit national.
3. Le titulaire d'une autorisation de distribution en gros dispose en permanence des services d'au moins une personne responsable de la distribution en gros.
4. Les distributeurs en gros assurent, dans les limites de leur responsabilité, un approvisionnement approprié et continu du médicament vétérinaire vers les personnes autorisées à le délivrer conformément à l'article 103, paragraphe 1, de manière à couvrir les besoins en santé animale de l'État membre approprié.
5. Le distributeur en gros se conforme aux bonnes pratiques de distribution des médicaments vétérinaires visées à l'article 99, paragraphe 6.
6. Les distributeurs en gros informent immédiatement l'autorité compétente et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires qu'ils reçoivent ou qui leur sont proposés et qu'ils identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés.
7. Un distributeur en gros tient un registre détaillé dans lequel il consigne au minimum, pour chaque transaction, les informations suivantes:
 - a) la date de la transaction;
 - b) le nom du médicament vétérinaire, y compris, s'il y a lieu, la forme pharmaceutique et le dosage;
 - c) le numéro du lot;
 - d) la date de péremption du médicament vétérinaire;
 - e) la quantité reçue ou fournie, avec indication du nombre d'emballages et de leur taille;

▼B

f) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du fournisseur en cas d'achat ou du destinataire en cas de vente.

8. Au moins une fois par an, le titulaire d'une autorisation de distribution en gros procède à une vérification précise du stock et compare les médicaments vétérinaires enregistrés entrés et sortis avec les médicaments vétérinaires actuellement en stock. Toute divergence constatée est consignée. Ce registre est tenu à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de cinq ans.

*Article 102***Commerce parallèle de médicaments vétérinaires**

1. Aux fins du commerce parallèle de médicaments vétérinaires, le distributeur en gros veille à ce que le médicament vétérinaire qu'il a l'intention de se procurer dans un État membre (ci-après dénommé «État membre d'approvisionnement») et de distribuer dans un autre État membre (ci-après dénommé «État membre de destination») partage une origine commune avec le médicament vétérinaire déjà autorisé dans l'État membre de destination. Les médicaments vétérinaires sont réputés partager une origine commune s'ils remplissent toutes les conditions suivantes:

- a) ils ont la même composition qualitative et quantitative en substances actives et en excipients;
- b) ils ont la même forme pharmaceutique;
- c) ils ont les mêmes informations cliniques et, le cas échéant, le même temps d'attente; et
- d) ils ont été fabriqués par le même fabricant ou par un fabricant travaillant sous licence suivant la même formule.

2. Le médicament vétérinaire obtenu auprès d'un État membre d'approvisionnement est conforme aux exigences de l'État membre de destination en matière d'étiquetage et en matière linguistique.

3. Les autorités compétentes arrêtent des procédures administratives applicables au commerce parallèle des médicaments vétérinaires et une procédure administrative pour l'approbation de la demande de commerce parallèle de ces médicaments.

4. Les autorités compétentes de l'État membre de destination publient, dans la base de données sur les médicaments visée à l'article 55, la liste des médicaments vétérinaires qui font l'objet d'un commerce parallèle dans cet État membre.

5. Un distributeur en gros qui n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorité compétente de l'État membre d'approvisionnement de son intention de procéder au commerce parallèle du médicament vétérinaire dans un État membre de destination.

6. Chaque distributeur en gros qui a l'intention de procéder au commerce parallèle d'un médicament vétérinaire dans un État membre de destination se conforme au minimum aux obligations suivantes:

- a) présenter une déclaration à l'autorité compétente de l'État membre de destination et prendre des mesures appropriées pour veiller à ce que le distributeur en gros de l'État membre d'approvisionnement le tienne informé de toute question de pharmacovigilance;

▼B

- b) informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre de destination du médicament vétérinaire qu'il entend obtenir dans l'État membre d'approvisionnement et mettre sur le marché dans l'État membre de destination au moins un mois avant de présenter à l'autorité compétente la demande de commerce parallèle de ce médicament vétérinaire;
- c) présenter une déclaration écrite à l'autorité compétente de l'État membre de destination indiquant qu'il a informé le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre de destination conformément au point b), ainsi qu'une copie de cette notification;
- d) s'abstenir de faire le commerce d'un médicament vétérinaire qui a fait l'objet d'un rappel sur le marché de l'État membre d'approvisionnement ou de destination pour des raisons de qualité, de sécurité ou d'efficacité;
- e) recueillir les effets indésirables présumés et les signaler au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire faisant l'objet d'un commerce parallèle.

7. Les informations suivantes sont jointes à la liste visée au paragraphe 4 en ce qui concerne l'ensemble des médicaments vétérinaires:

- a) le nom des médicaments vétérinaires;
- b) les substances actives;
- c) les formes pharmaceutiques;
- d) la classification des médicaments vétérinaires dans l'État membre de destination;
- e) le numéro d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires dans l'État membre d'approvisionnement;
- f) le numéro d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires dans l'État membre de destination;
- g) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du distributeur en gros dans l'État membre d'approvisionnement et du distributeur en gros dans l'État membre de destination.

8. Le présent article ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires autorisés selon la procédure centralisée.

Section 2

Vente au détail

Article 103

Vente au détail de médicaments vétérinaires et tenue d'un registre

1. Les règles de vente au détail de médicaments vétérinaires sont déterminées par le droit national, sauf disposition contraire du présent règlement.

2. Sans préjudice de l'article 99, paragraphe 4, les détaillants de médicaments vétérinaires ne reçoivent des médicaments vétérinaires que des titulaires d'une autorisation de distribution en gros.

3. Les détaillants de médicaments vétérinaires tiennent un registre détaillé dans lequel ils consignent, pour chaque transaction portant sur des médicaments vétérinaires requérant une ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34, les informations suivantes:

▼B

- a) la date de la transaction;
- b) le nom du médicament vétérinaire, y compris, s'il y a lieu, la forme pharmaceutique et le dosage;
- c) le numéro du lot;
- d) la quantité reçue ou fournie;
- e) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du fournisseur en cas d'achat ou du destinataire en cas de vente;
- f) le nom et les coordonnées du vétérinaire prescripteur et, le cas échéant, une copie de l'ordonnance vétérinaire;
- g) le numéro d'autorisation de mise sur le marché.

4. Lorsque les États membres le jugent nécessaire, ils peuvent imposer aux détaillants de tenir un registre détaillé de toute transaction portant sur des médicaments vétérinaires non soumis à une ordonnance vétérinaire.

5. Au moins une fois par an, le détaillant procède à une vérification précise du stock et compare la liste des médicaments vétérinaires entrés et sortis enregistrés avec les médicaments vétérinaires en stock. Toute divergence constatée est enregistrée. Les résultats de la vérification précise et le registre visé au paragraphe 3 du présent article sont tenus à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, conformément à l'article 123, durant une période de cinq ans.

6. Les États membres peuvent imposer des conditions justifiées pour des motifs de protection de la santé publique et animale ou de l'environnement pour la vente au détail, sur leur territoire, de médicaments vétérinaires pour autant que de telles conditions soient conformes au droit de l'Union, proportionnées et non discriminatoires.

*Article 104***Vente de médicaments vétérinaires au détail à distance**

1. Les personnes autorisées à délivrer des médicaments vétérinaires en vertu de l'article 103, paragraphe 1, du présent règlement peuvent proposer des médicaments vétérinaires au moyen des services de la société de l'information au sens de la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil⁽⁷⁾ à des personnes physiques ou morales établies dans l'Union, à la condition que ces médicaments vétérinaires ne soient pas soumis à une ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34 du présent règlement et qu'ils soient conformes au présent règlement et au droit applicable de l'État membre dans lequel les médicaments vétérinaires sont vendus au détail.

⁽⁷⁾ Directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information (JO L 241 du 17.9.2015, p. 1).

▼B

2. Par dérogation au paragraphe 1 du présent article, un État membre peut autoriser des personnes habilitées à délivrer des médicaments vétérinaires conformément à l'article 103, paragraphe 1, à proposer des médicaments vétérinaires soumis à une ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34 au moyen de services de la société de l'information, pour autant que l'État membre ait mis en place un système sécurisé pour de tels approvisionnements. Cette autorisation n'est octroyée qu'à des personnes établies sur son territoire et l'approvisionnement ne peut avoir lieu que sur le territoire de cet État membre.

3. L'État membre visé au paragraphe 2 veille à ce que des mesures adaptées soient en place pour garantir que les exigences relatives à une ordonnance vétérinaire soient respectées en ce qui concerne l'approvisionnement au moyen de services de la société de l'information et il signale à la Commission et aux autres États membres s'il recourt à la dérogation visée au paragraphe 2 et, le cas échéant, coopère avec la Commission et les autres États membres pour éviter toutes conséquences non désirées d'un tel approvisionnement. Les États membres mettent en place des règles relatives à des sanctions appropriées pour garantir que les règles nationales adoptées soient respectées, y compris des règles concernant le retrait de telles autorisations.

4. Les personnes et activités visées aux paragraphes 1 et 2 du présent article sont soumises aux contrôles, visés à l'article 123, de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le détaillant est établi.

5. Outre les exigences en matière d'information énoncées à l'article 6 de la directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽⁸⁾, les détaillants proposant des médicaments vétérinaires au moyen de services de la société de l'information fournissent au moins les informations suivantes:

- a) les coordonnées de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel le détaillant proposant les médicaments vétérinaires est établi;
- b) un lien hypertexte vers le site internet de l'État membre d'établissement mis en place conformément au paragraphe 8 du présent article;
- c) le logo commun mis en place conformément au paragraphe 6 du présent article, clairement affiché sur chaque page du site internet ayant trait à l'offre de médicaments vétérinaires à la vente à distance et contenant un lien hypertexte vers l'entrée relative au détaillant dans la liste des détaillants autorisés visée au paragraphe 8, point c), du présent article.

6. La Commission met en place un logo commun en application du paragraphe 7, qui est reconnaissable dans toute l'Union tout en permettant l'identification de l'État membre dans lequel est établie la personne offrant des médicaments vétérinaires à la vente à distance. Le logo est clairement affiché sur les sites internet offrant des médicaments vétérinaires à la vente à distance.

7. La Commission adopte, par voie d'actes d'exécution, le design du logo commun visé au paragraphe 6 du présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

⁽⁸⁾ Directive 2000/31/CE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2000 relative à certains aspects juridiques des services de la société de l'information, et notamment du commerce électronique, dans le marché intérieur («directive sur le commerce électronique») (JO L 178 du 17.7.2000, p. 1).

▼B

8. Chaque État membre met en place un site internet relatif à la vente à distance de médicaments vétérinaires, comportant au minimum les informations suivantes:

- a) des informations sur son droit national applicable à l'offre de médicaments vétérinaires à la vente à distance au moyen des services de la société de l'information, conformément aux paragraphes 1 et 2, y compris des informations sur le fait qu'il peut y avoir des différences entre les États membres en ce qui concerne la classification des médicaments vétérinaires du point de vue de leur délivrance;
- b) des informations sur le logo commun;
- c) une liste des détaillants établis dans l'État membre autorisés à offrir des médicaments vétérinaires à la vente à distance au moyen des services de la société de l'information conformément aux paragraphes 1 et 2 et l'adresse du site internet de ces détaillants.

9. L'Agence met en place un site internet fournissant des informations sur le logo commun. Le site internet de l'Agence mentionne explicitement que les sites internet des États membres contiennent des informations sur les personnes autorisées à offrir des médicaments vétérinaires à la vente à distance au moyen des services de la société de l'information dans l'État membre approprié.

10. Les États membres peuvent imposer des conditions, motivées par la protection de la santé publique, pour le commerce de détail, sur leur territoire, de médicaments vétérinaires offerts à la vente à distance au moyen des services de la société de l'information.

11. Les sites internet mis en place par les États membres contiennent un lien hypertexte vers le site internet de l'Agence mis en place conformément au paragraphe 9.

*Article 105***Ordonnances vétérinaires**

1. Une ordonnance vétérinaire n'est délivrée pour un médicament antimicrobien à des fins de métaphylaxie qu'après un diagnostic de la maladie infectieuse par un vétérinaire.

2. Le vétérinaire est en mesure de fournir une justification pour une ordonnance vétérinaire de médicaments antimicrobiens, en particulier à des fins de métaphylaxie et de prophylaxie.

3. Une ordonnance vétérinaire n'est délivrée qu'au terme d'un examen clinique ou de toute autre évaluation en bonne et due forme de l'état de santé de l'animal ou du groupe d'animaux par un vétérinaire.

4. Par dérogation à l'article 4, point 24, et au paragraphe 3 du présent article, un État membre peut permettre qu'une ordonnance vétérinaire soit délivrée par un professionnel autre qu'un vétérinaire, qualifié pour ce faire conformément au droit national applicable au moment de l'entrée en vigueur du présent règlement. De telles ordonnances ne sont valables que dans l'État membre en question et excluent les prescriptions de médicaments antimicrobiens et de tout autre médicament vétérinaire lorsqu'un diagnostic d'un vétérinaire est nécessaire.

Les paragraphes 5, 6, 8, 9 et 11 du présent article s'appliquent par analogie aux ordonnances vétérinaires délivrées par un professionnel autre qu'un vétérinaire.

▼B

5. Une ordonnance vétérinaire comporte au moins les éléments suivants:

- a) l'identification de l'animal ou des groupes d'animaux à traiter;
- b) le nom complet et les coordonnées du propriétaire ou du détenteur de l'animal;
- c) la date de délivrance;
- d) le nom et les coordonnées du vétérinaire, y compris, le cas échéant, le numéro professionnel;
- e) la signature ou une forme électronique équivalente d'identification du vétérinaire;
- f) le nom du médicament prescrit, y compris ses substances actives;
- g) la forme pharmaceutique et le dosage;
- h) la quantité prescrite, ou le nombre d'emballages, y compris leur taille;
- i) le schéma posologique;
- j) pour les espèces animales productrices de denrées alimentaires, le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul;
- k) toutes les mises en garde nécessaires pour assurer la bonne utilisation, y compris, le cas échéant, pour assurer un usage prudent des antimicrobiens;
- l) si un médicament est prescrit conformément aux articles 112, 113 et 114, une déclaration à cet effet;
- m) si un médicament est prescrit conformément à l'article 107, paragraphes 3 et 4, une déclaration à cet effet.

6. La quantité prescrite du médicament est limitée à la quantité requise pour le traitement ou la thérapie en question. Pour ce qui est des médicaments antimicrobiens utilisés à des fins de métaphylaxie ou de prophylaxie, de tels médicaments ne sont prescrits que pour une durée limitée afin de couvrir la période à risque.

7. Les ordonnances vétérinaires délivrées conformément au paragraphe 3 sont reconnues dans toute l'Union.

8. La Commission peut, au moyen d'actes d'exécution, établir un modèle de format pour les exigences énoncées au paragraphe 5 du présent article. Ce modèle est également mis à disposition en version électronique. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

9. Le médicament prescrit est délivré conformément au droit national applicable.

10. Une ordonnance vétérinaire pour des médicaments antimicrobiens est valable pendant cinq jours à compter de la date de délivrance.

11. En plus des exigences énoncées dans le présent article, les États membres peuvent établir des règles concernant la tenue d'un registre pour les vétérinaires qui délivrent des ordonnances vétérinaires.

▼B

12. Sans préjudice de l'article 34, un médicament vétérinaire classé comme soumis à ordonnance vétérinaire au titre dudit article peut être administré par un vétérinaire lui-même sans ordonnance vétérinaire, sauf disposition contraire du droit national applicable. Le vétérinaire tient un registre des administrations qu'il réalise sans ordonnance à titre personnel conformément au droit national applicable.

Section 3**Utilisation***Article 106***Utilisation des médicaments**

1. Les médicaments vétérinaires sont utilisés conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.
2. L'utilisation de médicaments vétérinaires conformément à la présente section est sans préjudice des articles 46 et 47 du règlement (UE) 2016/429.
3. Les États membres peuvent établir toutes les procédures qu'ils estiment nécessaires aux fins de la mise en œuvre des articles 110 à 114 et 116.
4. Les États membres peuvent, si cela est dûment justifié, décider qu'un médicament vétérinaire ne peut être administré que par un vétérinaire.
5. Les médicaments vétérinaires immunologiques inactivés visés à l'article 2, paragraphe 3, ne sont utilisés chez les animaux qui y sont visés que dans des circonstances exceptionnelles, conformément à une ordonnance vétérinaire, et si aucun médicament vétérinaire immunologique n'est autorisé pour l'espèce animale cible et pour l'indication.
6. La Commission adopte des actes délégués, conformément à l'article 147, pour compléter le présent article, le cas échéant, afin d'établir les règles relatives aux mesures appropriées pour assurer l'utilisation efficace et sûre des médicaments vétérinaires autorisés et prescrits pour administration par voie orale autres que les aliments médicamenteux, à savoir le mélange d'eau avec un médicament vétérinaire ou le mélange manuel d'un médicament vétérinaire avec de la nourriture, mélanges administrés par le détenteur des animaux aux animaux producteurs d'aliments. La Commission tient compte des avis scientifiques de l'Agence lorsqu'elle adopte ces actes délégués.

*Article 107***Utilisation des médicaments antimicrobiens**

1. Les médicaments antimicrobiens ne sont pas administrés de manière systématique ni utilisés pour compenser de mauvaises conditions d'hygiène, des conditions d'élevage inappropriées ou un manque de soins, ou pour compenser une mauvaise gestion de l'exploitation.
2. Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés chez les animaux pour favoriser la croissance ou augmenter le rendement.

▼B

3. Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés à des fins prophylactiques, si ce n'est dans des cas exceptionnels, pour l'administration sur un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux lorsque le risque d'infection ou de maladie infectieuse est très élevé et que les conséquences ont toutes les chances d'être graves.

Dans de tels cas, l'utilisation de médicaments antibiotiques à des fins prophylactiques se limite à l'administration à un animal individuel uniquement, dans les conditions énoncées au premier alinéa.

4. Les médicaments antimicrobiens ne sont utilisés à des fins métaphylactiques que si le risque de propagation d'une infection ou d'une maladie infectieuse dans le groupe d'animaux est élevé et lorsque aucune autre solution appropriée n'est disponible. Les États membres peuvent fournir des recommandations concernant ces autres solutions appropriées et soutiennent activement l'élaboration et l'application de lignes directrices qui favorisent la compréhension des facteurs de risque associés à la métaphylaxie et comprennent des critères pour sa mise en chantier.

5. Les médicaments contenant des antimicrobiens désignés, visés à l'article 37, paragraphe 5, ne sont pas utilisés conformément aux articles 112, 113 et 114.

6. La Commission peut établir, par voie d'actes d'exécution, et en tenant compte des avis scientifiques de l'Agence, une liste d'antimicrobiens qui:

- a) ne sont pas utilisés conformément aux articles 112, 113 et 114; ou
- b) ne sont utilisés conformément aux articles 112, 113 et 114 que sous réserve de certaines conditions.

Lorsqu'elle adopte ces actes d'exécution, la Commission tient compte des critères suivants:

- a) les risques pour la santé animale ou la santé publique si l'antimicrobien est utilisé conformément aux articles 112, 113 et 114;
- b) le risque pour la santé animale ou la santé publique en cas de développement d'une résistance aux antimicrobiens;
- c) la disponibilité d'autres traitements pour l'animal;
- d) la disponibilité d'autres traitements antimicrobiens pour l'homme;
- e) l'incidence sur l'aquaculture et l'élevage si l'animal atteint par l'affection n'est pas traité.

Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

7. Un État membre peut également restreindre ou interdire l'utilisation de certains antimicrobiens chez les animaux sur son territoire si l'administration de tels antimicrobiens chez les animaux est contraire à la mise en œuvre d'une politique nationale d'utilisation prudente des antimicrobiens.

8. Les mesures adoptées par les États membres sur la base du paragraphe 7 sont proportionnées et justifiées.

9. L'État membre informe la Commission de toute mesure qu'il a adoptée au titre du paragraphe 7.



Article 108

Tenue d'un registre par les propriétaires et les détenteurs d'animaux producteurs de denrées alimentaires

1. Les propriétaires ou, dans les cas où les animaux ne sont pas détenus par les propriétaires, les détenteurs d'animaux producteurs de denrées alimentaires tiennent un registre des médicaments qu'ils utilisent et conservent, s'il y a lieu, une copie de l'ordonnance vétérinaire.

2. Le registre visé au paragraphe 1 comprend:

- a) la date de première administration du médicament aux animaux;
- b) le nom du médicament;
- c) la quantité de médicament administrée;
- d) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du fournisseur;
- e) la preuve de l'acquisition du médicament utilisé;
- f) l'identification de l'animal ou du groupe d'animaux traités;
- g) le nom et les coordonnées du vétérinaire prescripteur, le cas échéant;
- h) le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul;
- i) la durée du traitement.

3. Si les informations à consigner conformément au paragraphe 2 du présent article sont déjà disponibles sur la copie d'une ordonnance vétérinaire, dans un registre tenu dans l'exploitation ou, pour les animaux équins, dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4, il n'y a pas lieu de les consigner séparément.

4. Les États membres peuvent formuler des exigences supplémentaires pour la tenue de registres par les propriétaires et les détenteurs d'animaux producteurs de denrées alimentaires.

5. Les informations consignées dans ces registres sont tenues à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, conformément à l'article 123, durant une période de cinq ans.

Article 109

Obligations de tenue de registre pour les animaux de la famille des équidés

1. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147 pour compléter le présent règlement en ce qui concerne le contenu et le format des informations nécessaires à l'application de l'article 112, paragraphe 4, et de l'article 115, paragraphe 5, et devant figurer dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4.

2. La Commission établit, au moyen d'actes d'exécution, des modèles de formulaires pour consigner les informations nécessaires à l'application de l'article 112, paragraphe 4, et de l'article 115, paragraphe 5, et devant figurer dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.



Article 110

Utilisation des médicaments vétérinaires immunologiques

1. Les autorités compétentes peuvent, conformément au droit national applicable, interdire la fabrication, l'importation, la distribution, la possession, la vente, la délivrance ou l'utilisation de médicaments vétérinaires immunologiques sur leur territoire ou une partie de celui-ci si l'une des conditions suivantes au moins est remplie:

- a) l'administration du produit à des animaux est susceptible d'interférer avec l'application d'un programme national pour le diagnostic d'une maladie animale, la lutte contre celle-ci ou son éradication;
- b) l'administration du produit à des animaux est susceptible d'entraver la certification de l'absence de maladie chez les animaux vivants ou de contamination des denrées alimentaires ou d'autres produits obtenus à partir des animaux traités;
- c) les souches d'agents pathogènes contre lesquelles le médicament est censé conférer une immunité sont largement absentes, en termes de répartition géographique, du territoire en question.

2. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, du présent règlement et en l'absence d'un médicament vétérinaire tel que visé à l'article 116 du présent règlement, en cas d'apparition d'un foyer d'une maladie répertoriée au sens de l'article 5 du règlement (UE) 2016/429 ou d'une maladie émergente au sens de l'article 6 dudit règlement, une autorité compétente peut autoriser l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique non autorisé au sein de l'Union.

3. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, du présent règlement, lorsqu'un médicament vétérinaire immunologique a été autorisé mais n'est plus disponible au sein de l'Union pour une maladie qui n'est pas visée à l'article 5 ou 6 du règlement (UE) 2016/429 mais qui est déjà présente dans l'Union, une autorité compétente peut, dans l'intérêt de la santé et du bien-être animal et de la santé publique, permettre, au cas par cas, l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique non autorisé au sein de l'Union.

4. Les autorités compétentes informent la Commission sans retard en cas d'application des paragraphes 1, 2 et 3, en transmettant des informations sur les conditions imposées pour la mise en œuvre de ces paragraphes.

5. Dans le cas où un animal est exporté vers un pays tiers et qu'il est ainsi soumis à des dispositions sanitaires contraignantes spécifiques dans ce pays tiers, une autorité compétente peut permettre l'utilisation, pour l'animal concerné uniquement, d'un médicament vétérinaire immunologique qui n'est couvert par aucune autorisation de mise sur le marché dans l'État membre approprié mais dont l'utilisation est autorisée dans le pays tiers dans lequel l'animal doit être exporté.

Article 111

Utilisation de médicaments vétérinaires par des vétérinaires fournissant des services dans d'autres États membres

1. Un vétérinaire fournissant des services dans un État membre autre que celui dans lequel le vétérinaire est établi (ci-après dénommé «État membre hôte») est autorisé à détenir et à administrer des médicaments vétérinaires qui ne sont pas autorisés dans l'État membre hôte à des

▼B

animaux ou groupes d'animaux que le vétérinaire soigne dans la quantité nécessaire, n'excédant pas la quantité requise pour le traitement prescrit par le vétérinaire, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

- a) une autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire à administrer aux animaux a été octroyée par les autorités compétentes de l'État membre dans lequel le vétérinaire est établi ou par la Commission;
- b) les médicaments vétérinaires concernés sont transportés par le vétérinaire dans leur emballage et conditionnement d'origine;
- c) le vétérinaire applique les bonnes pratiques vétérinaires en vigueur dans l'État membre hôte;
- d) le vétérinaire prescrit le temps d'attente indiqué sur l'étiquetage ou la notice du médicament vétérinaire utilisé;
- e) le vétérinaire ne vend au détail aucun médicament vétérinaire au propriétaire ou au détenteur des animaux traités dans l'État membre hôte, à moins que la réglementation de celui-ci ne l'y autorise.

2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires immunologiques, sauf dans le cas des toxines et sérums.

*Article 112***Utilisation, chez des espèces animales non productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

1. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce animale non productrice de denrées alimentaires, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec les médicaments suivants:

- a) un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre approprié ou un autre État membre pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce animale, pour la même indication ou pour une autre indication;
- b) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) du présent paragraphe, un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004;
- c) à défaut de médicament tel que visé au point a) ou b) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire en préparation extemporanée conforme aux termes d'une ordonnance vétérinaire.

▼B

2. Sauf en ce qui concerne les médicaments vétérinaires immunologiques, lorsque aucun médicament visé au paragraphe 1 n'est disponible, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter des animaux non producteurs de denrées alimentaires avec un médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour la même espèce animale et la même indication.

3. Le vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous la responsabilité du vétérinaire, conformément aux dispositions nationales.

4. Le présent article s'applique également au traitement par un vétérinaire d'un animal de la famille des équidés, à condition que celui-ci soit déclaré comme n'étant pas destiné à l'abattage pour la consommation humaine dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4.

5. Le présent article s'applique également lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé n'est pas disponible dans l'État membre approprié.

Article 113

Utilisation, chez des espèces animales terrestres productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché

1. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce animale terrestre productrice d'aliments, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec les médicaments suivants:

- a) un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre approprié ou dans un autre État membre pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce animale terrestre productrice de denrées alimentaires, pour la même indication ou pour une autre indication;
- b) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre concerné pour une utilisation chez une espèce animale non productrice de denrées alimentaires, pour la même indication;
- c) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) ou b) du présent paragraphe, un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004; ou
- d) à défaut de médicament tel que visé au point a), b) ou c) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire en préparation extemporanée conforme aux termes d'une ordonnance vétérinaire.

2. Sauf en ce qui concerne les médicaments vétérinaires immunologiques, lorsque aucun médicament tel que visé au paragraphe 1 n'est disponible, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter des animaux terrestres producteurs de denrées alimentaires avec un médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour la même espèce animale et la même indication.

▼B

3. Le vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous la responsabilité du vétérinaire, conformément aux dispositions nationales.
4. Les substances pharmacologiquement actives du médicament utilisé conformément aux paragraphes 1 et 2 du présent article sont autorisées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 et à tout acte adopté sur la base de celui-ci.
5. Le présent article s'applique également lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé n'est pas disponible dans l'État membre approprié.

*Article 114***Utilisation de médicaments pour des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires**

1. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce aquatique productrice de denrées alimentaires, le vétérinaire responsable peut, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec un médicament suivant:

- a) un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre approprié ou dans un autre État membre pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce aquatique productrice de denrées alimentaires et pour la même indication ou pour une autre indication;
- b) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre concerné ou dans un autre État membre pour une utilisation chez une espèce terrestre productrice de denrées alimentaires, contenant une substance présente dans la liste établie conformément au paragraphe 3;
- c) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) ou b) du présent paragraphe, un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 et contenant des substances présentes dans la liste établie conformément au paragraphe 3 du présent article; ou
- d) à défaut de médicament tel que visé au point a), b) ou c) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire en préparation extemporanée conforme aux termes d'une ordonnance vétérinaire.

2. Par dérogation aux points b) et c) du paragraphe 1, et jusqu'à l'établissement de la liste visée au paragraphe 3, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires dans une exploitation particulière avec le médicament suivant:

- a) un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre approprié ou dans un autre État membre pour une utilisation chez une espèce animale terrestre productrice d'aliments;
- b) à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) du présent paragraphe, un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004.

▼B

3. La Commission dresse, par voie d'actes d'exécution, au plus tard dans un délai de cinq ans à compter du 28 janvier 2022, une liste des substances utilisées dans les médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union pour une utilisation chez les espèces animales terrestres productrices de denrées alimentaires ou des substances contenues dans un médicament à usage humain autorisé dans l'Union conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004, qui peuvent être utilisées chez des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires conformément au paragraphe 1 du présent article. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

Lorsqu'elle adopte ces actes d'exécution, la Commission tient compte des critères suivants:

- a) les risques pour l'environnement si des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires sont traitées avec ces substances;
- b) l'incidence sur la santé animale et publique si les espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires affectées ne peuvent pas recevoir un antimicrobien répertorié conformément à l'article 107, paragraphe 6;
- c) la disponibilité ou l'absence d'autres médicaments ou traitements ou de mesures destinées à la prévention ou au traitement de maladies ou de certaines indications chez les espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires.

4. Sauf en ce qui concerne les médicaments vétérinaires immunologiques, lorsqu'un médicament tel que visé aux paragraphes 1 et 2 n'est pas disponible, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter des espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires avec un médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers pour la même espèce et la même indication.

5. Le vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous la responsabilité du vétérinaire, conformément aux dispositions nationales.

6. Les substances pharmacologiquement actives contenues dans le médicament utilisé conformément aux paragraphes 1, 2 et 4 du présent article sont autorisées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 et à tout acte adopté sur la base de celui-ci.

7. Le présent article s'applique également lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé n'est pas disponible dans l'État membre approprié.

Article 115

Temps d'attente pour les médicaments utilisés en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché chez les espèces animales productrices d'aliments

1. Aux fins des articles 113 et 114, à moins que le résumé des caractéristiques du médicament utilisé ne spécifie le temps d'attente pour l'espèce animale en question, un temps d'attente est fixé par le vétérinaire conformément aux critères suivants:

- a) pour les viandes et les abats provenant de mammifères et de volailles et de gibier d'élevage à plumes producteurs d'aliments, le temps d'attente n'est pas inférieur:

▼B

- i) au temps d'attente le plus long prévu pour la viande et les abats dans le résumé des caractéristiques du produit, multiplié par 1,5;
 - ii) à vingt-huit jours si le médicament n'est pas autorisé pour les animaux producteurs de denrées alimentaires;
 - iii) à un jour si le temps d'attente pour le médicament donné est nul et que ce médicament est utilisé chez des animaux d'une famille taxinomique autre que les espèces cibles autorisées;
- b) pour le lait provenant d'animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine, le temps d'attente n'est pas inférieur:
- i) au temps d'attente le plus long pour le lait prévu dans le résumé des caractéristiques du produit pour n'importe quelle espèce animale, multiplié par 1,5;
 - ii) à sept jours si le médicament n'est pas autorisé pour les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine;
 - iii) à un jour si le temps d'attente pour le médicament donné est nul;
- c) pour les œufs provenant d'animaux producteurs d'œufs destinés à la consommation humaine, le temps d'attente n'est pas inférieur:
- i) au temps d'attente le plus long pour les œufs prévu dans le résumé des caractéristiques du produit pour n'importe quelle espèce animale, multiplié par 1,5;
 - ii) à dix jours si le produit n'est pas autorisé pour les animaux producteurs d'œufs destinés à la consommation humaine;
- d) pour les espèces aquatiques productrices de viande destinée à la consommation humaine, le temps d'attente n'est pas inférieur:
- i) au temps d'attente le plus long prévu pour l'une des espèces aquatiques mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, multiplié par 1,5 et exprimé en degrés-jours;
 - ii) si le médicament est autorisé pour les espèces animales terrestres productrices d'aliments, au temps d'attente le plus long prévu pour l'une des espèces animales productrices d'aliments mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, multiplié par 50 et exprimé en degrés-jours, sans dépasser 500 degrés-jours;
 - iii) à 500 degrés-jours si le médicament n'est pas autorisé pour les espèces animales productrices d'aliments;
 - iv) à 25 degrés-jours si le temps d'attente le plus long pour n'importe quelle espèce animale est nul.

▼B

2. Si les résultats du calcul du temps d'attente conformément aux points a) i), b) i), c) i) ainsi que d) i) et ii) du paragraphe 1, s'expriment en fraction de jours, le temps d'attente est arrondi au nombre de jours le plus proche.

3. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147 afin de modifier le présent article en adaptant les règles fixées aux paragraphes 1 et 4 dudit article à la lumière de nouvelles données scientifiques probantes.

4. Pour les abeilles, le vétérinaire détermine le temps d'attente approprié en évaluant la situation spécifique de la ou des ruches en question au cas par cas, et en particulier le risque de présence de résidus dans le miel ou tout autre produit provenant de ruches et destinée à la consommation humaine.

5. Par dérogation à l'article 113, paragraphes 1 et 4, la Commission établit, par voie d'actes d'exécution, une liste des substances qui sont essentielles pour le traitement des équidés ou qui apportent un bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux autres possibilités de traitement disponibles pour les équidés et pour lesquelles le temps d'attente pour les équidés est de six mois. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

*Article 116***Situation sanitaire**

Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, une autorité compétente peut autoriser l'utilisation sur son territoire de médicaments vétérinaires non autorisés dans cet État membre lorsque la situation en matière de santé animale ou publique l'exige et que la commercialisation de ces médicaments vétérinaires est autorisée dans un autre État membre.

*Article 117***Reprise et élimination des déchets dérivés des médicaments vétérinaires**

Les États membres veillent à ce que des dispositifs appropriés soient en place pour la reprise et l'élimination des déchets issus des médicaments vétérinaires.

*Article 118***Animaux ou produits d'origine animale importés dans l'Union**

1. L'article 107, paragraphe 2, s'applique, mutatis mutandis, aux opérateurs des pays tiers et ces opérateurs n'utilisent pas les antimicrobiens désignés visés à l'article 37, paragraphe 5, dans le cas des animaux ou des produits d'origine animale exportés à partir de ces pays tiers vers l'Union.

2. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147 en vue de compléter le présent article en établissant les modalités requises pour l'application du paragraphe 1 du présent article.



Section 4

Publicité

Article 119

Publicité pour les médicaments vétérinaires

1. Seuls les médicaments vétérinaires qui sont autorisés ou enregistrés dans un État membre peuvent faire l'objet d'une publicité dans cet État membre, sauf décision contraire de l'autorité compétente conformément au droit national applicable.
2. La publicité pour un médicament vétérinaire fait clairement apparaître qu'elle vise à promouvoir l'approvisionnement, la vente, la prescription, la distribution ou l'utilisation dudit médicament vétérinaire.
3. La publicité ne doit pas être formulée de manière à suggérer que le médicament vétérinaire pourrait être un aliment pour animaux ou un produit biocide.
4. La publicité est conforme au résumé des caractéristiques du produit du médicament vétérinaire faisant l'objet de la publicité.
5. La publicité ne comporte aucune information, sous quelque forme que ce soit, susceptible d'induire en erreur ou d'entraîner une mauvaise utilisation du médicament vétérinaire.
6. La publicité encourage l'utilisation responsable du médicament vétérinaire en le présentant de manière objective et sans en exagérer les propriétés.
7. La suspension d'une autorisation de mise sur le marché exclut toute publicité, pendant la durée de cette suspension, du médicament vétérinaire dans l'État membre où l'autorisation est suspendue.
8. Les médicaments vétérinaires ne sont pas distribués à des fins promotionnelles, sauf en petites quantités sous forme d'échantillons.
9. Les médicaments vétérinaires antimicrobiens ne sont pas distribués à des fins promotionnelles, que ce soit sous forme d'échantillons ou toute autre présentation.
10. Les échantillons visés au paragraphe 8 sont correctement étiquetés, en indiquant qu'il s'agit d'échantillons, et sont fournis directement aux vétérinaires ou à d'autres personnes autorisées à délivrer ces médicaments vétérinaires lors d'événements sponsorisés ou par des représentants commerciaux lors de leurs visites.

Article 120

Publicité pour les médicaments vétérinaires soumis à ordonnance vétérinaire

1. La publicité pour les médicaments vétérinaires qui sont soumis à ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34 n'est autorisée que lorsqu'elle s'adresse exclusivement aux personnes suivantes:
 - a) les vétérinaires;
 - b) les personnes autorisées à délivrer des médicaments vétérinaires conformément au droit national.

▼B

2. Par dérogation au paragraphe 1 du présent article, la publicité pour des médicaments vétérinaires soumis à ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34 auprès de personnes responsables d'animaux dans un cadre professionnel peut être autorisée par l'État membre sous réserve du respect des conditions suivantes:

- a) la publicité se limite aux médicaments vétérinaires immunologiques;
- b) la publicité comporte une invitation expresse des personnes responsables d'animaux dans un cadre professionnel à consulter un vétérinaire au sujet du médicament vétérinaire immunologique.

3. Sans préjudice des paragraphes 1 et 2, il est interdit de faire la publicité de médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes ou d'antigènes issus d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé.

*Article 121***Promotion des médicaments utilisés chez les animaux**

1. Lorsque des médicaments sont promus auprès de personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer conformément au présent règlement, aucun cadeau ni avantage pécuniaire ou en nature ne peut être fourni, offert ou promis à ces personnes, à moins qu'ils ne soient peu coûteux et pertinents au regard de la pratique de la prescription ou de la délivrance des médicaments.

2. Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments visées au paragraphe 1 ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites au titre dudit paragraphe.

3. Le paragraphe 1 ne fait pas obstacle à ce que l'hospitalité soit offerte, directement ou indirectement, à l'occasion d'événements organisés à des fins purement professionnelles et scientifiques. Cette hospitalité est toujours strictement limitée aux objectifs principaux de l'événement concerné.

4. Les mesures ou les pratiques commerciales existant dans des États membres en matière de prix, de marges et de remises ne sont pas affectées par les paragraphes 1, 2 et 3.

*Article 122***Mise en œuvre des dispositions relatives à la publicité**

Les États membres peuvent établir toutes les procédures qu'ils estiment nécessaires aux fins de la mise en œuvre des articles 119, 120 et 121.

*CHAPITRE VIII***INSPECTIONS ET CONTRÔLES***Article 123***Contrôles**

1. Les autorités compétentes procèdent au contrôle des personnes suivantes:

- a) les fabricants et les importateurs de médicaments vétérinaires et de substances actives;
- b) les distributeurs de substances actives;
- c) les titulaires d'autorisations de mise sur le marché;

▼B

- d) les titulaires d'autorisations de distribution en gros;
- e) les détaillants;
- f) les propriétaires et les détenteurs d'animaux producteurs de denrées alimentaires;
- g) les vétérinaires;
- h) les titulaires d'un enregistrement pour des médicaments vétérinaires homéopathiques;
- i) les détenteurs de médicaments vétérinaires visés à l'article 5, paragraphe 6; et
- j) toute autre personne soumise à des obligations au titre du présent règlement.

2. Les contrôles visés au paragraphe 1 sont menés régulièrement, sur la base des risques, en vue de vérifier que les personnes visées au paragraphe 1 se conforment au présent règlement.

3. Les autorités compétentes effectuent les contrôles basés sur les risques visés au paragraphe 2 en tenant compte au moins:

- a) des risques intrinsèques associés aux activités des personnes visées au paragraphe 1 et à la localisation de leurs activités;
- b) des antécédents des personnes visées au paragraphe 1 en ce qui concerne les résultats des contrôles auxquels elles ont été soumises et de leur historique en matière de conformité;
- c) de toute information pouvant indiquer une non-conformité;
- d) de l'incidence potentielle d'une non-conformité sur la santé publique, la santé animale, le bien-être animal et l'environnement.

4. Les contrôles peuvent également être effectués à la demande d'une autorité compétente d'un autre État membre, de la Commission ou de l'Agence.

5. Les contrôles sont effectués par des représentants de l'autorité compétente.

6. Des inspections peuvent être effectuées dans le cadre des contrôles. Ces inspections peuvent être inopinées. Au cours de ces inspections, les représentants d'une autorité compétente sont au minimum habilités à:

- a) inspecter les locaux, les équipements, les moyens de transport, les registres, les documents et les systèmes, en lien avec l'objectif de l'inspection;
- b) inspecter et prélever des échantillons en vue d'une analyse indépendante par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par un État membre;
- c) documenter tout élément de preuve jugé nécessaire par les représentants;
- d) effectuer les mêmes contrôles concernant toute partie exécutant les tâches requises en vertu du présent règlement avec, pour ou pour le compte des personnes visées au paragraphe 1.

7. Pour chaque contrôle qu'ils effectuent, les représentants des autorités compétentes tiennent un registre et, le cas échéant, établissent un rapport. La personne visée au paragraphe 1 est rapidement informée par écrit par l'autorité compétente de tout cas de non-conformité identifié lors des contrôles et a la possibilité de présenter des observations dans un délai fixé par l'autorité compétente.

▼B

8. Les autorités compétentes mettent en place des procédures ou des dispositifs visant à garantir que le personnel chargé des contrôles ne se trouve pas en situation de conflit d'intérêts.

*Article 124***Audits de la Commission**

La Commission peut procéder à des audits des autorités compétentes des États membres, aux fins de confirmer la pertinence des contrôles effectués par lesdites autorités compétentes. Ces audits sont coordonnés avec l'État membre approprié et effectués de manière à éviter toute charge administrative inutile.

Après chaque audit, la Commission rédige un rapport contenant, s'il y a lieu, des recommandations destinées à l'État membre approprié. La Commission transmet le projet de rapport à l'autorité compétente pour commentaires et tient compte de ces commentaires lors de l'élaboration du rapport final. Le rapport final et les commentaires peuvent être rendus publics par la Commission.

*Article 125***Certificat de conformité**

Afin de vérifier si les données soumises en vue de l'obtention d'un certificat de conformité sont conformes aux monographies de la Pharmacopée européenne, l'organe de normalisation des nomenclatures et des normes de qualité au sens de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne acceptée par la décision 94/358/CE du Conseil ⁽⁹⁾ [la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM)] peut s'adresser à la Commission ou à l'Agence pour demander une inspection par une autorité compétente lorsque la matière première concernée fait l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne.

*Article 126***Règles spécifiques applicables aux inspections de pharmacovigilance**

1. Les autorités compétentes et l'Agence veillent à ce que tous les dossiers permanents du système de pharmacovigilance dans l'Union soient contrôlés régulièrement et à ce que tous les systèmes de pharmacovigilance soient correctement appliqués.

2. Les inspections portant sur les systèmes de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires autorisés conformément à l'article 44 sont coordonnées par l'Agence et effectuées par les autorités compétentes.

3. Les inspections portant sur les systèmes de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires autorisés conformément aux articles 47, 49, 52 et 53 sont effectuées par les autorités compétentes.

4. Les inspections des dossiers permanents des systèmes de pharmacovigilance sont effectuées par les autorités compétentes des États membres dans lesquels se trouvent les dossiers permanents des systèmes de pharmacovigilance.

⁽⁹⁾ Décision 94/358/CE du Conseil du 16 juin 1994 portant acceptation, au nom de la Communauté européenne, de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (JO L 158 du 25.6.1994, p. 17).

▼B

5. Sans préjudice du paragraphe 4 du présent article et conformément à l'article 80, une autorité compétente peut convenir avec d'autres autorités compétentes d'un partage des tâches et d'une délégation de responsabilités afin d'éviter toute répétition des inspections des systèmes de pharmacovigilance.

6. Les résultats des inspections de pharmacovigilance sont enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance visée à l'article 74.

*Article 127***Preuve de la qualité du produit pour les médicaments vétérinaires**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dispose des résultats des contrôles effectués sur le médicament vétérinaire ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication, conformément aux méthodes prévues dans l'autorisation de mise sur le marché.

2. Si une autorité compétente arrive à la conclusion qu'un lot d'un médicament vétérinaire n'est pas conforme au rapport de contrôle du fabricant ou aux spécifications prévues dans l'autorisation de mise sur le marché, elle prend des mesures à l'égard du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du fabricant, et elle en informe en conséquence les autorités compétentes des autres États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé, ainsi que l'Agence lorsque le médicament vétérinaire est autorisé en application de la procédure centralisée.

*Article 128***Preuve de la qualité du produit pour les médicaments vétérinaires immunologiques**

1. Aux fins de l'application de l'article 127, paragraphe 1, les autorités compétentes peuvent exiger que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires immunologiques soumette aux autorités compétentes une copie de tous les rapports de contrôle signés par la personne qualifiée conformément à l'article 97.

2. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires immunologiques veille à ce que des échantillons représentatifs de chaque lot de médicaments vétérinaires soient gardés en stock, en quantité suffisante, au moins jusqu'à leur date de péremption, et il les fournit rapidement, sur demande, aux autorités compétentes.

3. Lorsque des motifs se rapportant à la santé humaine ou animale l'exigent, une autorité compétente peut exiger que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire immunologique soumette au contrôle d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments des échantillons des lots du produit en vrac ou du médicament vétérinaire immunologique, avant qu'il ne soit mis sur le marché.

▼B

4. À la demande d'une autorité compétente, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit rapidement les échantillons visés au paragraphe 2, accompagnés des rapports de contrôle visés au paragraphe 1, à des fins de contrôle. L'autorité compétente informe les autorités compétentes des autres États membres dans lesquels le médicament vétérinaire immunologique est autorisé ainsi que la DEQM et l'Agence lorsque le médicament vétérinaire immunologique est autorisé en application de la procédure centralisée, de son intention de contrôler des lots du médicament vétérinaire immunologique.

5. Sur la base des rapports de contrôle visés au présent chapitre, le laboratoire chargé du contrôle répète, sur les échantillons fournis, l'ensemble des essais effectués sur le médicament vétérinaire immunologique fini par le fabricant, conformément aux spécifications applicables figurant dans son dossier d'autorisation de mise sur le marché.

6. La liste des essais que le laboratoire chargé du contrôle doit répéter est réduite aux essais justifiés, à condition que toutes les autorités compétentes des États membres appropriés et, s'il y a lieu, la DEQM aient marqué leur accord sur cette mesure de restriction.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques autorisés en application de la procédure centralisée, la liste des essais que le laboratoire de contrôle doit répéter ne peut être réduite qu'avec l'accord de l'Agence.

7. Les autorités compétentes reconnaissent les résultats des essais visés au paragraphe 5.

8. Sauf dans le cas où la Commission est informée qu'un délai plus long est nécessaire pour effectuer les essais, les autorités compétentes veillent à ce que le contrôle soit achevé dans les 60 jours de la réception des échantillons et des rapports de contrôle.

9. L'autorité compétente notifie, dans le même délai, les résultats des essais aux autorités compétentes des autres États membres appropriés, à la DEQM, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, s'il y a lieu, au fabricant.

10. L'autorité compétente vérifie si les procédés de fabrication utilisés pour la fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques sont validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots.

*CHAPITRE IX***MESURES DE RESTRICTION ET SANCTIONS***Article 129***Mesures de restriction temporaires motivées par la sécurité**

1. Lorsqu'un risque pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement exige une action immédiate, des mesures de restriction temporaires motivées par la sécurité peuvent être imposées au titulaire

▼B

de l'autorisation de mise sur le marché et à toute autre personne soumise à des obligations au titre du présent règlement, par l'autorité compétente et, dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée, également par la Commission. Ces mesures de restriction temporaires motivées par la sécurité peuvent inclure:

- a) une restriction de la distribution des médicaments vétérinaires à la demande de l'autorité compétente et, dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée, également à la demande de la Commission auprès de l'autorité compétente;
- b) une restriction de l'utilisation des médicaments vétérinaires à la demande de l'autorité compétente et, dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée, également à la demande de la Commission auprès de l'autorité compétente;
- c) la suspension d'une autorisation de mise sur le marché par l'autorité compétente qui a délivré ladite autorisation et, dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée, par la Commission.

2. L'autorité compétente concernée informe, au plus tard le jour ouvrable suivant, les autres autorités compétentes et la Commission de l'imposition de toute mesure de restriction temporaire motivée par la sécurité. Dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la Commission informe, en même temps, les autorités compétentes de l'imposition de toute mesure de restriction temporaire motivée par la sécurité.

3. Les autorités compétentes et la Commission peuvent, en même temps qu'elles imposent une restriction conformément au paragraphe 1 du présent article, porter l'affaire devant l'Agence conformément à l'article 82.

4. S'il y a lieu, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché introduit une demande de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 62.

*Article 130***Suspension, retrait ou modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

1. L'autorité compétente ou, dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la Commission suspend ou retire l'autorisation de mise sur le marché ou demande au titulaire de ladite autorisation d'introduire une demande de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché si le rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire n'est plus positif ou s'il est insuffisant pour permettre de garantir la sécurité des denrées alimentaires.

2. L'autorité compétente ou, dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la Commission retire l'autorisation de mise sur le marché si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne répond plus à l'exigence, visée à l'article 5, paragraphe 4, selon laquelle il doit être établi dans l'Union.

3. L'autorité compétente ou, dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la Commission peut suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché ou demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'introduire une demande de modification des termes de l'autorisation, selon le cas, dans une ou plusieurs des circonstances suivantes:

▼B

- a) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne satisfait pas aux exigences énoncées à l'article 58;
- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne satisfait pas aux exigences énoncées à l'article 127;
- c) le système de pharmacovigilance établi conformément à l'article 77, paragraphe 1, est inadéquat;
- d) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'acquitte pas des obligations qui lui incombent en application de l'article 77;
- e) la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance ne remplit pas ses fonctions telles que définies à l'article 78.

4. Aux fins des paragraphes 1, 2 et 3, dans le cas des autorisations de mise sur le marché octroyées en application de la procédure centralisée, la Commission, avant d'agir, demande, s'il y a lieu, l'avis de l'Agence dans le délai qu'elle fixe en fonction de l'urgence, afin que soient examinées les raisons visées auxdits paragraphes. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire est invité à présenter des explications orales ou écrites dans un délai fixé par la Commission.

Après avis de l'Agence, la Commission adopte, si nécessaire, des mesures provisoires, qui sont appliquées immédiatement. La Commission adopte une décision finale par voie d'actes d'exécution. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

5. Les États membres déterminent les modalités d'application des paragraphes 1, 2 et 3.

*Article 131***Suspension ou retrait d'une autorisation de distribution en gros**

1. En cas de non-respect des exigences énoncées à l'article 101, paragraphe 3, l'autorité compétente suspend ou retire l'autorisation de distribution en gros de médicaments vétérinaires.

2. En cas de non-respect des exigences prévues à l'article 101, à l'exception de son paragraphe 3, l'autorité compétente peut, sans préjudice de toute autre mesure appropriée en vertu du droit national, prendre une ou plusieurs des mesures suivantes:

- a) suspension de l'autorisation de distribution en gros;
- b) suspension de l'autorisation de distribution en gros pour une ou plusieurs catégories de médicaments vétérinaires;
- c) retrait de l'autorisation de distribution en gros pour une ou plusieurs catégories de médicaments vétérinaires.

*Article 132***Retrait des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros**

En cas de non-respect par des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives des exigences énoncées à l'article 95, l'autorité compétente retire, temporairement ou définitivement, ces importateurs, fabricants et distributeurs de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros.



Article 133

Suspension et retrait d'une autorisation de fabrication

En cas de non-respect des exigences énoncées à l'article 93, l'autorité compétente prend, sans préjudice de toute autre mesure appropriée en vertu du droit national, une ou plusieurs des mesures suivantes:

- a) elle suspend la fabrication des médicaments vétérinaires;
- b) elle suspend l'importation des médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers;
- c) elle suspend ou retire l'autorisation de fabrication d'une ou de plusieurs formes pharmaceutiques;
- d) elle suspend ou retire l'autorisation de fabrication d'une ou plusieurs activités sur un ou plusieurs sites de fabrication.

Article 134

Interdiction de délivrer des médicaments vétérinaires

1. En cas de risque pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement, l'autorité compétente ou, dans le cas des médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée, la Commission interdit la délivrance d'un médicament vétérinaire et exige que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les fournisseurs cessent de fournir ou rappellent le médicament vétérinaire du marché si l'une des conditions suivantes est remplie:

- a) le rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire n'est plus positif;
- b) la composition qualitative ou quantitative du médicament vétérinaire n'est pas conforme au résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 35;
- c) le temps d'attente indiqué est insuffisant pour garantir la sécurité des denrées alimentaires;
- d) les contrôles visés à l'article 127, paragraphe 1, n'ont pas été effectués; ou
- e) un étiquetage incorrect pourrait entraîner un risque grave pour la santé animale ou publique.

2. Les autorités compétentes ou la Commission peuvent limiter l'interdiction de délivrance et le rappel du marché aux seuls lots de fabrication du médicament vétérinaire concerné faisant l'objet d'une contestation.

Article 135

Sanctions infligées par les États membres

1. Les États membres déterminent le régime de sanctions applicables aux infractions au présent règlement et prennent toutes les mesures nécessaires pour assurer la mise en œuvre de ces sanctions. Les sanctions prévues sont effectives, proportionnées et dissuasives.

Les États membres notifient ce régime de sanctions et ces mesures à la Commission au plus tard le 28 janvier 2022 et lui communiquent sans tarder toute modification ultérieure les concernant.

▼B

2. Les autorités compétentes veillent à la publication d'informations sur le type et le nombre de cas dans lesquels des sanctions financières ont été infligées, en tenant compte de l'intérêt légitime des parties concernées à empêcher la divulgation de leurs secrets d'affaires.

3. Les États membres informent immédiatement la Commission de toute procédure contentieuse engagée à l'encontre de titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée pour des infractions au présent règlement.

*Article 136***Sanctions financières infligées par la Commission aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés selon la procédure centralisée**

1. La Commission peut soumettre à des sanctions financières sous forme d'amendes ou d'astreintes les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés selon la procédure centralisée délivrées en vertu du présent règlement s'ils ne respectent pas les obligations prévues à l'annexe III dans le cadre de ces autorisations de mise sur le marché.

2. La Commission peut également soumettre une entité juridique ou des entités juridiques autres que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux sanctions financières visées au paragraphe 1, sous réserve que cela soit expressément prévu dans les actes délégués visés au paragraphe 7, point b), et à condition que ces entités fassent partie de la même entité économique que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et qu'elles:

- a) exercent une influence déterminante sur le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché; ou
- b) aient pris part au non-respect des obligations commis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou auraient pu y réagir.

3. Lorsque l'Agence ou une autorité compétente d'un État membre estime que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché n'a pas respecté l'une des obligations visées au paragraphe 1, elle peut demander à la Commission de réfléchir à la possibilité d'infliger des sanctions financières en vertu dudit paragraphe.

4. La Commission prend la décision d'infliger ou non une sanction financière et en détermine le montant approprié sur la base des principes d'efficacité, de proportionnalité et de dissuasion, et tient compte, s'il y a lieu, de la gravité et de l'impact du non-respect des obligations.

5. Aux fins du paragraphe 1, la Commission tient également compte:

- a) de toute procédure d'infraction engagée par un État membre contre le même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché sur la base des mêmes éléments de fait et de droit; et
- b) de toute sanction, y compris financière, déjà imposée à ce même titulaire d'une autorisation de mise sur le marché sur la base des mêmes éléments de fait et de droit.

6. Lorsqu'elle constate que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a, de manière délibérée ou par négligence, manqué à ses obligations telles que visées au paragraphe 1, la Commission peut adopter une décision infligeant une amende n'excédant pas 5 % du chiffre d'affaires réalisé dans l'Union par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au cours de l'exercice social précédant la date de ladite décision.

▼B

Si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne met pas fin au non-respect de ses obligations, telles que visées au paragraphe 1, la Commission peut adopter une décision infligeant des astreintes n'excédant pas 2,5 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union au cours de l'exercice précédant l'adoption de ladite décision.

Les astreintes peuvent être infligées pendant la période comprise entre la date de notification de la décision pertinente de la Commission et la cessation, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du non-respect de ses obligations, telles que visées au paragraphe 1.

7. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 147 afin de compléter le présent règlement en établissant:

- a) des procédures qu'elle doit appliquer lorsqu'elle inflige des amendes ou des astreintes, y compris des règles concernant le lancement de la procédure, les mesures d'enquête, les droits de la défense, l'accès au dossier, la représentation juridique et la confidentialité;
- b) des règles plus détaillées relatives aux sanctions financières qu'elle peut imposer aux entités juridiques autres que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- c) des règles relatives à la durée de la procédure et aux délais de prescription;
- d) des éléments dont la Commission doit tenir compte pour décider de la pertinence d'imposer des amendes ou des astreintes et en fixer le montant, ainsi que les conditions et modalités de recouvrement.

8. Lorsqu'elle mène son enquête sur le non-respect des obligations visées au paragraphe 1, la Commission peut collaborer avec les autorités nationales compétentes et s'appuyer sur les ressources fournies par l'Agence.

9. Lorsqu'elle adopte une décision infligeant une sanction financière, la Commission publie un résumé succinct de l'affaire et y mentionne notamment le nom des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées, en respectant l'intérêt légitime des titulaires d'autorisations de mise sur le marché à empêcher la divulgation de leurs secrets d'affaires.

10. La Cour de justice de l'Union européenne statue avec compétence de pleine juridiction sur les recours formés contre les décisions par lesquelles la Commission a infligé des sanctions financières. La Cour de justice de l'Union européenne peut supprimer, réduire ou majorer l'amende ou l'astreinte infligée par la Commission.

*CHAPITRE X***RÉSEAU DES AUTORITÉS DE RÉGLEMENTATION***Article 137***Autorités compétentes**

1. Les États membres désignent les autorités compétentes chargées d'accomplir des tâches en application du présent règlement.

2. Les États membres veillent à ce que des ressources financières suffisantes soient disponibles pour permettre aux autorités compétentes de disposer du personnel et des autres ressources nécessaires pour mener à bien les activités requises au titre du présent règlement.

▼B

3. Les autorités compétentes coopèrent à l'accomplissement des tâches qui leur incombent en application du présent règlement et apportent à cette fin le soutien qui est nécessaire et utile aux autorités compétentes des autres États membres. Les autorités compétentes se communiquent les informations appropriées.

4. Sur demande motivée, les autorités compétentes communiquent sans tarder les registres écrits visés à l'article 123 et les rapports de contrôle visés à l'article 127 aux autorités compétentes des autres États membres.

*Article 138***Avis scientifiques à l'intention des organisations internationales de protection de la santé animale**

1. L'Agence peut, dans le cadre de la coopération avec les organisations internationales de protection de la santé animale, donner des avis scientifiques en vue de l'évaluation de médicaments vétérinaires destinés exclusivement à des marchés situés en dehors de l'Union. À cette fin, une demande est soumise à l'Agence conformément à l'article 8. L'Agence peut, après avoir consulté l'organisation concernée, formuler un avis scientifique.

2. L'Agence arrête des règles de procédure spécifiques relatives à la mise en œuvre du paragraphe 1.

*Article 139***Comité des médicaments vétérinaires**

1. Il est institué un comité des médicaments vétérinaires (ci-après dénommé «comité») au sein de l'Agence.

2. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant et les représentants de la Commission ont le droit de participer à toutes les réunions du comité, des groupes de travail et des groupes scientifiques consultatifs.

3. Le comité peut former des groupes de travail permanents ou temporaires. Il peut également former des groupes scientifiques consultatifs dans le cadre de l'évaluation de types particuliers de médicaments vétérinaires et leur déléguer certaines tâches ayant trait à l'élaboration des avis scientifiques visés à l'article 141, paragraphe 1, point b).

4. Le comité forme un groupe de travail permanent dont l'unique tâche est de donner des conseils scientifiques aux entreprises. Le directeur exécutif, en liaison avec le comité, met en place les structures administratives et les procédures qui permettent de donner aux entreprises les conseils visés à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004, notamment en ce qui concerne la mise au point de médicaments vétérinaires de thérapie innovante.

5. Le comité forme un groupe de travail permanent pour la pharmacovigilance chargé notamment d'évaluer les signaux potentiels de pharmacovigilance issus du système de pharmacovigilance de l'Union, de proposer au comité et au groupe de coordination des options de gestion des risques visées à l'article 79, ainsi que de coordonner la communication en matière de pharmacovigilance entre les autorités compétentes et l'Agence.

▼B

6. Le comité établit son règlement intérieur. Ce règlement intérieur prévoit notamment:

- a) les modalités de désignation et de remplacement du président;
- b) la désignation des membres des groupes de travail et groupes scientifiques consultatifs à partir des listes d'experts accrédités visées à l'article 62, paragraphe 2, deuxième alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004 et les procédures de consultation des groupes de travail et des groupes scientifiques consultatifs;
- c) une procédure d'adoption d'avis en urgence, notamment dans le cadre des dispositions du présent règlement en ce qui concerne la surveillance du marché et la pharmacovigilance.

Le règlement intérieur entre en vigueur après avis favorable de la Commission et du conseil d'administration de l'Agence.

7. Le secrétariat de l'Agence apporte une aide technique, scientifique et administrative au comité, il veille à la cohérence et la qualité des avis du comité et il assure une coordination appropriée entre le comité et les autres comités de l'Agence visés à l'article 56 du règlement (CE) n° 726/2004 et le groupe de coordination.

8. Les avis du comité sont mis à la disposition du public.

*Article 140***Composition du comité**

1. Chaque État membre nomme, après consultation du conseil d'administration de l'Agence, un membre titulaire et un membre suppléant au comité pour une période de trois ans renouvelable. Les suppléants représentent les membres, votent à leur place en leur absence et peuvent également être nommés pour agir en qualité de rapporteur.

2. Les membres titulaires et suppléants du comité sont nommés sur la base de leurs compétences et expérience utiles dans le domaine de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires, de manière à ce qu'ils rassemblent le plus haut niveau de qualifications et un large éventail de compétences utiles.

3. Un État membre peut déléguer ses tâches au sein du comité à un autre État membre. Chaque État membre ne peut représenter qu'un seul autre État membre.

4. Le comité peut coopter au maximum cinq membres supplémentaires choisis en fonction de leurs compétences scientifiques particulières. Ces membres sont nommés pour une durée de trois ans renouvelable et n'ont pas de suppléants.

5. En vue de la cooptation de ces membres, le comité définit les compétences scientifiques particulières et complémentaires des membres supplémentaires. Les membres cooptés sont choisis parmi des experts désignés par les États membres ou l'Agence.

6. Le comité peut désigner, pour effectuer les tâches qui lui incombent au titre de l'article 141, un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut désigner un autre de ses membres comme corapporteur.

7. Les membres du comité peuvent se faire assister par des experts dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

▼B

8. Les membres du comité et les experts chargés de l'évaluation des médicaments vétérinaires s'appuient sur l'évaluation et les ressources scientifiques à la disposition des autorités compétentes. Chaque autorité compétente contrôle et garantit le niveau scientifique et l'indépendance de l'évaluation effectuée et apporte une contribution appropriée aux tâches du comité, et facilite l'exercice des activités des membres du comité et des experts désignés. À cette fin, les États membres fournissent les ressources scientifiques et techniques adéquates aux membres du comité et aux experts qu'ils ont désignés.

9. Les États membres s'abstiennent de donner aux membres du comité et aux experts des instructions incompatibles avec leurs tâches propres, avec les tâches du comité et avec les responsabilités de l'Agence.

*Article 141***Tâches du comité**

1. Le comité est chargé des tâches suivantes:
 - a) accomplir les tâches attribuées au comité en application du présent règlement et du règlement (CE) n° 726/2004;
 - b) élaborer les avis scientifiques de l'Agence sur des questions relatives à l'évaluation et à l'utilisation de médicaments vétérinaires;
 - c) élaborer, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission, des avis sur des questions scientifiques concernant l'évaluation et l'utilisation de médicaments vétérinaires;
 - d) élaborer les avis de l'Agence sur les questions de recevabilité des demandes introduites dans le cadre de la procédure centralisée et sur l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires autorisés en application de la procédure centralisée;
 - e) tenir dûment compte de toutes les demandes d'avis scientifiques introduites par les États membres;
 - f) donner des orientations sur des questions et des problèmes importants et généraux de nature scientifique;
 - g) donner, dans le contexte de la coopération avec l'Organisation mondiale de la santé animale, un avis scientifique concernant l'évaluation de certains médicaments vétérinaires destinés exclusivement à des marchés situés en dehors de l'Union;
 - h) donner un avis sur les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires et de produits biocides utilisés dans l'élevage acceptables dans les denrées alimentaires d'origine animale, conformément au règlement (CE) n° 470/2009;
 - i) fournir un avis scientifique sur l'utilisation d'antimicrobiens et d'antiparasitaires chez les animaux afin de réduire au minimum le risque de résistance dans l'Union et actualiser cet avis, si nécessaire;
 - j) fournir des avis scientifiques objectifs aux États membres sur les questions qui sont soumises au comité.
2. Les membres du comité veillent à la bonne coordination des tâches de l'Agence et des travaux des autorités compétentes.
3. Lors de l'élaboration de ses avis, le comité met tout en œuvre pour parvenir à un consensus scientifique. À défaut de consensus, l'avis comprend la position adoptée par la majorité des membres et les autres positions, auxquelles sont joints les motifs qui les fondent.

▼B

4. En cas de demande de réexamen d'un avis — lorsque le droit de l'Union prévoit cette possibilité —, le comité désigne un rapporteur et, si nécessaire, un corapporteur différents de ceux qui ont été désignés en vue de l'élaboration de l'avis. La procédure de réexamen ne peut porter que sur des points de l'avis mentionnés au préalable par le demandeur et ne peut être fondée que sur les données scientifiques qui étaient disponibles au moment où le comité a adopté l'avis. Le demandeur peut solliciter une consultation d'un groupe scientifique consultatif par le comité à l'occasion du réexamen.

*Article 142***Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments vétérinaires**

1. Il est institué un groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments vétérinaires (ci-après dénommé «groupe de coordination»).

2. L'Agence dote le groupe de coordination d'un secrétariat chargé de l'assister dans l'exécution de ses procédures et de permettre audit groupe, à l'Agence et aux autorités compétentes d'avoir des contacts appropriés.

3. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur, qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission. Ce règlement intérieur est rendu public.

4. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant et les représentants de la Commission ont le droit d'assister à toutes les réunions du groupe de coordination.

5. Le groupe de coordination collabore étroitement avec les autorités compétentes et l'Agence.

*Article 143***Composition du groupe**

1. Le groupe de coordination comprend, pour chaque État membre, un représentant nommé pour une durée de trois ans renouvelable. Les États membres peuvent désigner un représentant suppléant. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire assister par des experts.

2. Les membres du groupe de coordination et leurs experts accomplissent leurs tâches en s'appuyant sur les ressources scientifiques et réglementaires dont disposent leurs autorités compétentes, sur les évaluations scientifiques pertinentes et sur les recommandations du comité. Chaque autorité compétente contrôle la qualité des évaluations effectuées par son représentant et facilite l'exercice de ses activités.

3. Les membres du groupe de coordination s'efforcent de parvenir à un consensus sur les questions débattues.

▼B*Article 144***Tâches du groupe de coordination**

Le groupe de coordination est chargé des tâches suivantes:

- a) examiner les questions relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée;
- b) examiner les avis du groupe de travail sur la pharmacovigilance du comité concernant les mesures de gestion des risques en matière de pharmacovigilance ayant trait aux médicaments vétérinaires autorisés dans les États membres et émettre, au besoin, des recommandations à l'intention des États membres et des titulaires d'autorisations de mise sur le marché;
- c) examiner les questions relatives aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché octroyées par les États membres;
- d) adresser des recommandations aux États membres sur la question de savoir si un médicament vétérinaire particulier ou un groupe de médicaments vétérinaires doit être considéré comme un médicament vétérinaire relevant du champ d'application du présent règlement;
- e) coordonner le choix de l'autorité chef de file chargée d'évaluer les résultats du processus de gestion des signaux, visée à l'article 81, paragraphe 4;
- f) dresser et publier la liste annuelle des médicaments vétérinaires de référence dont les résumés des caractéristiques du produit doivent faire l'objet d'une harmonisation conformément à l'article 70, paragraphe 3.

*CHAPITRE XI***DISPOSITIONS COMMUNES ET PROCÉDURES***Article 145***Comité permanent des médicaments vétérinaires**

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments vétérinaires (ci-après dénommé «comité permanent»). Le comité permanent est un comité au sens du règlement (UE) n° 182/2011.
2. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 du règlement (UE) n° 182/2011 s'applique.

*Article 146***Modification de l'annexe II**

1. La Commission est habilitée à adopter des actes délégués conformément à l'article 147, paragraphe 2, afin de modifier l'annexe II en adaptant les exigences relatives à la documentation technique concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments vétérinaires à l'évolution technique et scientifique.
2. La Commission adopte des actes délégués conformément à l'article 147, paragraphe 3, afin de modifier l'annexe II en vue de parvenir à un degré suffisant de précision propre à en garantir la sécurité juridique et l'harmonisation ainsi que de procéder aux mises à jour nécessaires,

▼B

tout en évitant toute discordance superflue avec l'annexe II, notamment en ce qui concerne l'instauration d'exigences particulières pour les médicaments vétérinaires de thérapie innovante. Lorsqu'elle adopte lesdits actes délégués, la Commission prête l'attention requise à la santé animale, et publique et à l'environnement.

*Article 147***Exercice de la délégation**

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux conditions fixées au présent article.

2. La délégation de pouvoir visée à l'article 37, paragraphe 4, à l'article 57, paragraphe 3, à l'article 106, paragraphe 6, à l'article 109, paragraphe 1, à l'article 115, paragraphe 3, à l'article 118, paragraphe 2, à l'article 136, paragraphe 7, et à l'article 146, paragraphes 1 et 2, est conférée à la Commission pour une durée de cinq ans à compter du 27 janvier 2019. La Commission élabore un rapport relatif à la délégation de pouvoir au plus tard neuf mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est tacitement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil s'oppose à cette prorogation trois mois au plus tard avant la fin de chaque période.

3. Le pouvoir d'adopter les actes délégués visés à l'article 146, paragraphe 2, est conféré à la Commission pour une période allant du 27 janvier 2019 au 28 janvier 2022.

4. La délégation de pouvoir visée à l'article 37, paragraphe 4, à l'article 57, paragraphe 3, à l'article 106, paragraphe 6, à l'article 109, paragraphe 1, à l'article 115, paragraphe 3, à l'article 118, paragraphe 2, à l'article 136, paragraphe 7, et à l'article 146, paragraphes 1 et 2, peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil. La décision de révocation met fin à la délégation de pouvoir qui y est précisée. La révocation prend effet le jour suivant celui de la publication de ladite décision au *Journal officiel de l'Union européenne* ou à une date ultérieure qui y est précisée. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués déjà en vigueur.

5. Avant l'adoption d'un acte délégué, la Commission consulte les experts désignés par chaque État membre, conformément aux principes définis dans l'accord interinstitutionnel du 13 avril 2016 «Mieux légiférer».

6. Aussitôt qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie au Parlement européen et au Conseil simultanément.

7. Un acte délégué adopté en vertu de l'article 37, paragraphe 4, de l'article 57, paragraphe 3, de l'article 106, paragraphe 6, de l'article 109, paragraphe 1, de l'article 115, paragraphe 3, de l'article 118, paragraphe 2, de l'article 136, paragraphe 7, et de l'article 146, paragraphes 1 et 2, n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'a pas exprimé d'objections dans un délai de deux mois à compter de la notification de cet acte au Parlement européen et au Conseil ou si, avant l'expiration de ce délai, le Parlement européen et le Conseil ont tous deux informé la Commission de leur intention de ne pas exprimer d'objections. Ce délai est prolongé de deux mois sur l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.



Article 148

Protection des données

1. Les États membres appliquent le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁰⁾ au traitement des données à caractère personnel effectué dans les États membres en vertu du présent règlement.
2. Le règlement (UE) 2018/1725 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹¹⁾ s'applique au traitement des données à caractère personnel effectué par la Commission et l'Agence en vertu du présent règlement.

CHAPITRE XII

DISPOSITIONS TRANSITOIRES ET FINALES

Article 149

Abrogation

La directive 2001/82/CE est abrogée.

Les références à la directive abrogée s'entendent comme faites au présent règlement et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe IV.

Article 150

Lien avec d'autres actes de l'Union

1. Rien dans le présent règlement ne saurait être interprété comme modifiant les dispositions de la directive 96/22/CE.
2. Le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission ⁽¹²⁾ ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du présent règlement.
3. Le règlement (CE) n° 658/2007 de la Commission ⁽¹³⁾ ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du présent règlement.

⁽¹⁰⁾ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (JO L 119 du 4.5.2016, p. 1).

⁽¹¹⁾ Règlement (UE) 2018/1725 du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2018 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions, organes et organismes de l'Union et à la libre circulation de ces données, et abrogeant le règlement (CE) n° 45/2001 et la décision n° 1247/2002/CE (JO L 295 du 21.11.2018, p. 39).

⁽¹²⁾ Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L 334 du 12.12.2008, p. 7).

⁽¹³⁾ Règlement (CE) n° 658/2007 de la Commission du 14 juin 2007 concernant les sanctions financières applicables en cas d'infraction à certaines obligations fixées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (JO L 155 du 15.6.2007, p. 10).

▼B*Article 151***Demandes antérieures**

1. Les procédures relatives aux demandes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires ou de modifications qui ont été validées conformément au règlement (CE) n° 726/2004 avant le 28 janvier 2022 sont menées à leur terme conformément au règlement (CE) n° 726/2004.
2. Les procédures relatives aux demandes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires qui ont été validées conformément à la directive 2001/82/CE avant le 28 janvier 2022 sont menées à leur terme conformément à la directive 2001/82/CE.
3. Les procédures engagées sur la base des articles 33, 34, 35, 39, 40 et 78 de la directive 2001/82/CE avant le 28 janvier 2022 sont achevées conformément à ladite directive.

*Article 152***Médicaments vétérinaires, autorisations de mise sur le marché et enregistrements existants**

1. Les autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires et les enregistrements de médicaments vétérinaires homéopathiques accordés conformément à la directive 2001/82/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 avant le 28 janvier 2022 sont réputés avoir été accordés conformément au présent règlement et sont, à ce titre, soumis aux dispositions pertinentes de celui-ci.

Le premier alinéa du présent paragraphe n'est pas applicable aux autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires antimicrobiens contenant des antimicrobiens qui ont été réservés au traitement chez l'homme conformément aux actes d'exécution visés à l'article 37, paragraphe 5.

2. Les médicaments vétérinaires mis sur le marché conformément à la directive 2001/82/CE ou au règlement (CE) n° 726/2004 peuvent continuer à être mis à disposition jusqu'au 29 janvier 2027, même s'ils ne respectent pas le présent règlement.
3. Par dérogation au paragraphe 1 du présent article, les périodes de protection visées à l'article 39 ne s'appliquent pas aux médicaments vétérinaires de référence pour lesquels une autorisation a été délivrée avant le 28 janvier 2022 et, en lieu et place, les dispositions correspondantes des actes abrogés visés au paragraphe 1 du présent article demeurent applicables à cet égard.

*Article 153***Dispositions transitoires concernant les actes délégués et les actes d'exécution**

1. Les actes délégués visés à l'article 118, paragraphe 2, et les actes d'exécution visés à l'article 37, paragraphe 5, à l'article 57, paragraphe 4, à l'article 77, paragraphe 6, à l'article 95, paragraphe 8, à l'article 99, paragraphe 6, et à l'article 104, paragraphe 7, sont adoptés avant le 28 janvier 2022. Ces actes délégués et ces actes d'exécution sont applicables à compter du 28 janvier 2022.

▼B

2. Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, la Commission adopte les actes délégués visés à l'article 37, paragraphe 4, au plus tard le 27 septembre 2021. Ces actes délégués sont applicables à compter du 28 janvier 2022.

3. Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, la Commission adopte les actes délégués visés à l'article 57, paragraphe 3, et à l'article 146, paragraphe 2, et les actes d'exécution visés à l'article 55, paragraphe 3, et à l'article 60, paragraphe 1, au plus tard le 27 janvier 2021. Ces actes délégués et ces actes d'exécution sont applicables à compter du 28 janvier 2022.

4. Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, la Commission adopte les actes délégués visés à l'article 109, paragraphe 1, et les actes délégués visés à l'article 17, paragraphes 2 et 3, à l'article 93, paragraphe 2, à l'article 109, paragraphe 2, et à l'article 115, paragraphe 5, au plus tard le 29 janvier 2025. Ces actes délégués et ces actes d'exécution sont applicables au plus tôt le 28 janvier 2022.

5. Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, la Commission est habilitée à adopter les actes délégués et les actes d'exécution prévus dans le présent règlement à partir du 27 janvier 2019. Ces actes délégués et ces actes d'exécution sont, sauf disposition contraire du présent règlement, applicables à partir du 28 janvier 2022.

Lorsqu'elle adopte les actes délégués et les actes d'exécution visés au présent article, la Commission ménage un laps de temps suffisant entre leur adoption et le début de leur application.

*Article 154***Établissement de la base de données sur la pharmacovigilance et de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros**

Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, l'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, veillent, conformément aux articles 74 et 91, chacun en ce qui le concerne, à l'établissement de la base de données sur la pharmacovigilance et de la base de données sur la fabrication et la distribution en gros au plus tard le 28 janvier 2022.

*Article 155***Apport initial d'informations à la base de données sur les médicaments par les autorités compétentes**

Au plus tard le 28 janvier 2022, les autorités compétentes transmettent à l'Agence, par voie électronique, les informations relatives à tous les médicaments vétérinaires bénéficiant alors d'une autorisation dans leur État membre, en utilisant le format visé à l'article 55, paragraphe 3, point a).

*Article 156***Réexamen des règles applicables à l'évaluation des risques pour l'environnement**

Au plus tard le 28 janvier 2022, la Commission présente un rapport au Parlement européen et au Conseil sur une étude de faisabilité concernant la mise en place d'un système d'analyse par substance active (monographies) et d'autres options possibles pour l'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments vétérinaires, qu'elle assortit, le cas échéant, d'une proposition législative.



Article 157

Rapport de la Commission sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement d'animaux

La Commission présente, au Parlement européen et au Conseil, au plus tard le 29 janvier 2027, un rapport sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement d'animaux dans l'Union. S'il y a lieu, la Commission élabore une proposition législative visant à instaurer un système simplifié d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement d'animaux.

Les États membres fournissent à la Commission des informations sur les médicaments traditionnels à base de plantes de ce type employés sur leurs territoires.

Article 158

Réexamen des mesures concernant les équidés

Au plus tard le 29 janvier 2025, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport exposant son appréciation de la situation relative au traitement des équidés à l'aide de médicaments et à leur exclusion de la chaîne alimentaire, en y englobant les importations d'équidés de pays tiers, qu'elle assortit de toutes mesures appropriées compte tenu, notamment, de la santé publique, du bien-être animal, des risques de fraude et de l'égalité des conditions de concurrence avec les pays tiers.

Article 159

Dispositions transitoires concernant certains certificats de bonnes pratiques de fabrication

Sans préjudice de la date d'application du présent règlement, les obligations relatives aux certificats de bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes et d'antigènes d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé, ne commencent à s'appliquer qu'à partir de la date d'application des actes d'exécution établissant des mesures spécifiques concernant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires qui sont visés à l'article 93, paragraphe 2.

Article 160

Entrée en vigueur et application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 28 janvier 2022.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.



ANNEXE I

INFORMATIONS VISÉES À L'ARTICLE 8, PARAGRAPHE 1, POINT A)

1. Base juridique de la demande d'autorisation de mise sur le marché
2. Demandeur
 - 2.1. Nom ou dénomination sociale et adresse ou siège social du demandeur
 - 2.2. Nom ou dénomination sociale et adresse ou siège social du ou des fabricants ou du ou des importateurs du médicament vétérinaire fini et nom ou dénomination sociale et adresse ou siège social du fabricant de la ou des substances actives
 - 2.3. Nom et adresse des sites impliqués dans les différentes étapes de la fabrication, de l'importation, du contrôle et de la libération des lots
3. Identification du médicament vétérinaire
 - 3.1. Nom du médicament vétérinaire et code de classification anatomique, thérapeutique et chimique vétérinaire (code ATCvet)
 - 3.2. Substance(s) active(s) et, le cas échéant, diluant(s)
 - 3.3. Dosage ou, pour un médicament vétérinaire immunologique, activité biologique, teneur ou titre
 - 3.4. Forme pharmaceutique
 - 3.5. Voie d'administration
 - 3.6. Espèces cibles
4. Informations relatives à la fabrication et à la pharmacovigilance
 - 4.1. Preuve de l'existence d'une autorisation de fabrication ou d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication
 - 4.2. Numéro de référence du dossier permanent du système de pharmacovigilance
5. Informations relatives au médicament vétérinaire
 - 5.1. Proposition de résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 35
 - 5.2. Description de la présentation finale du médicament vétérinaire, y compris l'emballage et l'étiquetage
 - 5.3. Proposition de texte des informations à fournir sur le conditionnement primaire, l'emballage extérieur et la notice, conformément aux articles 10 à 16
6. Autres informations
 - 6.1. Liste des pays dans lesquels une autorisation de mise sur le marché a été délivrée ou retirée pour le médicament vétérinaire
 - 6.2. Copie de tous les résumés des caractéristiques du produit figurant dans les termes des autorisations de mise sur le marché accordées par les États membres
 - 6.3. Liste des pays dans lesquels une demande a été introduite ou refusée
 - 6.4. Liste des États membres dans lesquels le médicament vétérinaire doit être mis sur le marché
 - 6.5. Rapports critiques d'experts portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire

▼ M1*ANNEXE II***EXIGENCES VISÉES À L'ARTICLE 8, PARAGRAPHE 1, POINT B)****Table des matières****SECTION I PRINCIPES GÉNÉRAUX ET EXIGENCES****I.1. Principes généraux****I.2. Exigences relatives à la composition du dossier****I.2.1. Première partie: résumé du dossier****I.2.2. Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)****I.2.3. Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)****I.2.4. Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]****I.2.5. Exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou dossiers d'autorisation de mise sur le marché****SECTION II EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES****II.1. PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier****II.2. DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)****II.2A. Description du produit****II.2A1. Composition qualitative et quantitative****II.2A2. Développement du produit****II.2B. Description du mode de fabrication****II.2C. Production et contrôle des matières premières****II.2C1. Substance(s) active(s)****II.2C1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées****II.2C1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée****II.2C1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité****II.2C2. Excipients****II.2C3. Emballage (récipients et systèmes de fermeture)****II.2C3.1. Substance active****II.2C3.2. Produit fini****II.2C4. Substances d'origine biologique****II.2D. Contrôles effectués sur des produits intermédiaires isolés au cours de la fabrication****II.2E. Contrôles du produit fini****II.2E1. Caractéristiques générales du produit fini****II.2E2. Identification et dosage de la ou des substances actives****II.2E3. Identification et dosage des composants de l'excipient****II.2E4. Contrôles microbiologiques****II.2E5. Constance entre les lots****II.2E6. Autres contrôles**

▼ M1

- II.2F. **Essai de stabilité**
- II.2F1. **Substance(s) active(s)**
- II.2F2. **Produit fini**
- II.2G. **Autres informations**
- II.3. **TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**
- II.3A. **Essais d'innocuité**
- II.3A1. **Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives**
- II.3A2. **Pharmacologie**
- II.3A2.1. **Pharmacodynamique**
- II.3A2.2. **Pharmacocinétique**
- II.3A3. **Toxicologie**
- II.3A4. **Autres exigences**
- II.3A.4.1. **Études particulières**
- II.3A.4.2. **Observations chez l'homme**
- II.3A.4.3. **Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme**
- II.3A5. **Sécurité de l'utilisateur**
- II.3A6. **Évaluation des risques pour l'environnement**
- II.3B. **Étude des résidus**
- II.3B1. **Identification du produit**
- II.3B2. **Déplétion des résidus (métabolisme et cinétique des résidus)**
- II.3B3. **Méthode d'analyse des résidus**
- II.4. **QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]**
- II.4A. **Études précliniques**
- II.4A1. **Pharmacologie**
- II.4A1.1. **Pharmacodynamique**
- II.4A1.2. **Pharmacocinétique**
- II.4A2. **Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal**
- II.4A3. **Détermination de la dose et confirmation**
- II.4A4. **Tolérance chez l'animal de destination**
- II.4B. **Essai(s) clinique(s)**
- II.4B1. **Principes généraux**
- II.4B2. **Documentation**
- II.4AB2.1. **Résultats des études précliniques**
- II.4AB2.2. **Résultats des essais cliniques**

▼ M1**SECTION III EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES****SECTION IIIa EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES****IIIa.1. PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier****IIIa.2. DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)****IIIa.2A. Description du produit****IIIa.2A1. Composition qualitative et quantitative****IIIa.2A2. Développement du produit****IIIa.2A3. Caractérisation****IIIa.2A3.1. Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques****IIIa.2A3.2. Impuretés****IIIa.2B. Description du mode de fabrication****IIIa.2C. Production et contrôle des matières premières****IIIa.2C1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées****IIIa.2C2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée****IIIa.2C2.1. Matières premières d'origine biologique****IIIa.2C2.2. Matières premières d'origine non biologique****IIIa.2D. Contrôles en cours de fabrication****IIIa.2E. Contrôles du produit fini****IIIa.2E1. Spécification du produit fini****IIIa.2E2. Description des méthodes et validation des essais de libération****IIIa.2E3. Normes ou matériaux de référence****IIIa.2F. Constance entre les lots****IIIa.2F1. Substance active****IIIa.2F2. Produit fini****IIIa.2G. Essais de stabilité****IIIa.2H. Autres informations****IIIa.3. TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)****IIIa.3A. Essais d'innocuité****IIIa.3A1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:****IIIa.3A2. Pharmacologie****IIIa.3A2.1. Pharmacodynamique****IIIa.3A2.2. Pharmacocinétique****IIIa.3A3. Toxicologie****IIIa.3A3.1. Toxicité par administration unique****IIIa.3A3.2. Toxicité par administration répétée**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. Tolérance chez l'animal de destination
- IIIa.3A3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement
- IIIa.3A3.5. Génotoxicité
- IIIa.3A3.6. Cancérogénité
- IIIa.3A3.7. Dérogations
- IIIa.3A4. Autres exigences
 - IIIa.3A4.1. Études particulières
 - IIIa.3A4.2. Observations chez l'homme
 - IIIa.3A4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme
- IIIa.3A5. Sécurité de l'utilisateur
- IIIa.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement
 - IIIa.3A6.1. Évaluation des risques pour l'environnement associés aux médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes
 - IIIa.3A6.2. Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes
- IIIa.3B. Étude des résidus
 - IIIa.3B1. Identification du produit
 - IIIa.3B2. Déplétion des résidus
 - IIIa.3B3. Méthode d'analyse des résidus
- IIIa.4. QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]
 - IIIa.4A. Études précliniques
 - IIIa.4A1. Pharmacologie
 - IIIa.4A1.1. Pharmacodynamique
 - IIIa.4A1.2. Pharmacocinétique
 - IIIa.4A2. Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal
 - IIIa.4A3. Détermination de la dose et confirmation
 - IIIa.4A4. Tolérance chez l'animal de destination
 - IIIa.4B. Essais cliniques
 - IIIa.4B1. Principes généraux
 - IIIa.4B2. Documentation
 - IIIa.4B2.1. Résultats des études précliniques
 - IIIa.4B2.2. Résultats des essais cliniques

▼ M1**SECTION IIIb EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES**

- IIIb.1. **PREMIÈRE PARTIE: résumé du dossier**
- IIIb.2. **DEUXIÈME PARTIE: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques et microbiologiques)**
 - IIIb.2.A. **Description du produit**
 - IIIb.2A1. **Composition qualitative et quantitative**
 - IIIb.2A2. **Développement du produit**
 - IIIb.2B. **Description du mode de fabrication**
 - IIIb.2C. **Production et contrôle des matières premières**
 - IIIb.2C1. **Matières premières inscrites dans les pharmacopées**
 - IIIb.2C2. **Matières premières non inscrites dans une pharmacopée**
 - IIIb.2C2.1. **Matières premières d'origine biologique**
 - IIIb.2C2.2. **Matières premières d'origine non biologique**
 - IIIb.2D. **Contrôles en cours de fabrication**
 - IIIb.2E. **Contrôles du produit fini**
 - IIIb.2F. **Constance entre les lots**
 - IIIb.2G. **Essais de stabilité**
 - IIIb.2H. **Autres informations**
- IIIb.3. **TROISIÈME PARTIE: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**
 - IIIb.3A. **Exigences générales**
 - IIIb.3B. **Études précliniques**
 - IIIb.3C. **Essais cliniques**
 - IIIb.3D. **Évaluation des risques pour l'environnement**
 - IIIb.3E. **Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant un organisme génétiquement modifié ou consistant en de tels organismes**
 - IIIb.3F. **Étude des résidus à inclure dans les études précliniques**
- IIIb.4. **QUATRIÈME PARTIE: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]**
 - IIIb.4A. **Exigences générales**
 - IIIb.4B. **Études précliniques**
 - IIIb.4C. **Essais cliniques**

SECTION IV EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- IV.1. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires génériques**
- IV.2. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires hybrides**
- IV.3. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives**
- IV.4. **Demandes fondées sur un consentement éclairé**
- IV.5. **Demandes fondées sur des données bibliographiques**
- IV.6. **Demandes concernant des marchés limités**
- IV.6. **Demandes dans des circonstances exceptionnelles**

▼ M1**SECTION V EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS**

- V.1. Médicaments vétérinaires de thérapie innovante**
 - V.1.1. Exigences générales**
 - V.1.2. Exigences en matière de qualité**
 - V.1.3. Exigences en matière d'innocuité**
 - V.1.4. Exigences en matière d'efficacité**
 - V.1.5. Exigences particulières en matière de données propres à certains types de médicaments de thérapie innovante**
 - V.1.5.1. Principes**
 - V.1.5.2. Médicaments vétérinaires de thérapie génique**
 - V.1.5.3. Médicaments vétérinaires de médecine régénérative, d'ingénierie tissulaire et de thérapie cellulaire**
 - V.1.5.4. Médicament vétérinaire expressément conçu pour la phagothérapie**
 - V.1.5.5. Médicaments vétérinaires issus des nanotechnologies**
 - V.1.5.6. Produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN**
- V.2. Dossier permanent de l'antigène vaccinant**
- V.3. Dossier multisouches**
- V.4. Technologies de plateformes vaccinales**
- V.5. Médicaments vétérinaires homéopathiques autorisés**

▼ **M1**

SECTION I

PRINCIPES GÉNÉRAUX ET EXIGENCES**I.1. Principes généraux**

- I.1.1. La documentation qui doit être jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 8 et 18 à 25 est présentée conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission et des exigences relatives au format électronique publiées par l'Agence.
- I.1.2. Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs prennent également en considération les connaissances sur les médicaments vétérinaires les plus récentes et les lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.
- I.1.3. S'agissant des médicaments vétérinaires, toutes les monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, sont applicables en ce qui concerne les parties du dossier appropriées.
- I.1.4. Les procédés de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- I.1.5. Toute information utile pour l'évaluation du médicament vétérinaire concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant toute étude ou tout essai incomplets ou abandonnés, relatifs au médicament vétérinaire.

▼ **M2**

- I.1.6. Les études pharmacologiques, toxicologiques, des résidus et de sécurité précliniques sont réalisées conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans les directives 2004/10/CE ⁽¹⁾ et 2004/9/CE ⁽²⁾ du Parlement européen et du Conseil.

▼ **M1**

- I.1.7. Toutes les expériences sur les animaux sont effectuées en tenant compte des principes définis dans la directive 2010/63/UE, sans préjudice du lieu où elles sont effectuées.
- I.1.8. L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE est fournie dans le dossier, dans un document séparé. Les informations sont présentées conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE, en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission.
- I.1.9. Le demandeur confirme dans la première partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché que toutes les données concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire, y compris les données rendues publiques, ne sont pas soumises à la protection de la documentation technique.

⁽¹⁾ Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (JO L 50 du 20.2.2004, p. 28).

▼ M1**I.2. Exigences relatives à la composition du dossier**

Tout dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire se compose des parties suivantes:

I.2.1. *Première partie: résumé du dossier*

La première partie comprend les renseignements administratifs décrits à l'annexe I, comme suit:

- a) partie 1A: points 1 à 4 et 6.1 à 6.4;
- b) partie 1B: point 5;
- c) partie 1C: point 6.5.

En ce qui concerne la partie 1B, point 5.1, en relation avec l'article 35, paragraphe 1, point l), une demande qui propose la classification d'un médicament vétérinaire comme «non subordonnée à la présentation d'une ordonnance vétérinaire» inclut un examen critique des caractéristiques du produit afin de justifier le bien-fondé de cette classification en tenant compte de la sécurité des animaux cibles et de ceux auxquels le médicament n'est pas destiné, de la santé publique ainsi que de l'environnement, tel que décrit dans les critères énoncés à l'article 34, paragraphe 3, points a) à g).

Chaque rapport critique d'expert est rédigé en fonction de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande. Il contient une évaluation des divers contrôles et essais, qui constituent le dossier d'autorisation de mise sur le marché, et aborde tous les aspects pertinents pour l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament vétérinaire. Il fournit les résultats détaillés des contrôles et essais effectués et des références bibliographiques exactes. Des copies des références bibliographiques citées sont fournies.

Les rapports critiques d'expert doivent être signés et datés par leur auteur, et accompagnés d'informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'auteur. Les liens professionnels de l'auteur avec le demandeur doivent être indiqués.

Les rapports critiques d'expert ainsi que les annexes doivent comporter des références croisées précises et claires aux informations figurant dans la documentation technique.

Si la deuxième partie est présentée suivant le format du document technique commun (DTC), le résumé global de la qualité (RGQ) est utilisé pour le rapport critique d'expert sur la qualité.

Pour les troisième et quatrième parties, le rapport critique d'expert inclut aussi un tableau récapitulatif de l'ensemble de la documentation technique et des données pertinentes fournies.

I.2.2. *Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)*

- 1) Les données sur la qualité pharmaceutique (physico-chimique, biologique ou microbiologique) comportent, pour la ou les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini, des informations concernant le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les procédures et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition, du développement et de la présentation du médicament vétérinaire.

▼ M1

- 2) Toutes les monographies, y compris les monographies spécifiques, les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies, y compris les monographies spécifiques, les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables, sauf justification contraire. En l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, la monographie de la pharmacopée d'un État membre peut être appliquée. Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée, si sa conformité est attestée; dans ce cas, le demandeur soumet une copie de la monographie, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction. Il convient de présenter des données permettant de démontrer l'aptitude de la monographie à contrôler de manière appropriée la qualité de la substance.
- 3) Si les essais utilisés ne sont pas ceux qui figurent dans la pharmacopée, il convient de justifier le recours à ces essais en apportant la preuve que les matériaux, s'ils étaient testés conformément à la pharmacopée, répondraient aux exigences de qualité de la monographie pertinente de la pharmacopée.
- 4) Toutes les procédures d'essai pour l'analyse et le contrôle de la qualité tiennent compte des lignes directrices et des exigences établies. Les résultats des études de validation sont fournis. La ou les procédures d'essai doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes et afin d'être correctement évaluées par celles-ci. Le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante et, le cas échéant, être accompagné d'un schéma. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.
- 5) Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.
- 6) Les données sur la qualité pharmaceutique (physico-chimique, biologique ou microbiologique) de la substance active ou du produit fini peuvent être incluses dans le dossier dans le format du document technique commun (DTC).
- 7) Pour les médicaments vétérinaires biologiques, y compris les médicaments vétérinaires immunologiques, il y a lieu d'inclure dans le dossier les informations concernant les solvants nécessaires à la préparation du produit final. Un médicament vétérinaire biologique est considéré comme un produit unique, même lorsqu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs solvants pour élaborer différentes préparations du produit fini, susceptibles d'être administrées selon des voies ou des modes différents. Les solvants fournis avec les médicaments vétérinaires biologiques peuvent être emballés avec les flacons de substance active ou séparément.
- 8) Conformément à la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

▼ M1**I.2.3. *Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)***

- 1) Le dossier des études d'innocuité inclut les éléments suivants:
- a) une synthèse des essais qui ont été effectués conformément à cette partie, accompagnée de références détaillées à la littérature publiée contenant un examen objectif de tous les résultats obtenus. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés fait défaut ou si un autre type d'étude a été utilisé, une justification doit être fournie;

▼ M2

- b) une déclaration de conformité avec les BPL pour les études de sécurité précliniques, le cas échéant, ainsi qu'un examen de la contribution des éventuelles études non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle elles ne sont pas conformes aux BPL.

▼ M1

- 2) Le dossier doit comprendre les éléments suivants:
- a) un index de toutes les études et de tous les essais figurant dans le dossier;
- b) une justification en cas d'omission d'un type d'étude ou d'essai;
- c) une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude ou d'essai;
- d) un examen de la contribution des éventuelles études ou des éventuels essais non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle ils ne sont pas conformes aux BPL.

I.2.4. *Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]*

- 1) Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport bénéfices/risques du produit.
- 2) Le dossier des études d'efficacité doit comprendre les éléments suivants:
- a) une synthèse des essais qui ont été effectués conformément à cette partie, accompagnée de références détaillées à la littérature publiée contenant un examen objectif de tous les résultats obtenus. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés fait défaut ou si un autre type d'étude a été utilisé, une justification doit être fournie;

▼ M2

- b) une déclaration de conformité avec les BPL pour les études de sécurité précliniques, le cas échéant, ainsi qu'un examen de la contribution des éventuelles études non conformes aux BPL à l'évaluation globale des risques, et une justification de la raison pour laquelle elles ne sont pas conformes aux BPL.

▼ M1

- 3) Le dossier doit comprendre les éléments suivants:
- a) un index de toutes les études figurant dans le dossier;
- b) une justification en cas d'omission d'un type d'étude;
- c) une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude.

▼ M1

- 4) Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer l'efficacité du médicament vétérinaire. Toutes les allégations présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être étayées par les résultats des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
- 5) Tous les essais d'efficacité doivent être effectués conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout protocole expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.
- 6) Sauf justification contraire, les essais cliniques (essais sur le terrain) doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.
- 7) Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal.

1.2.5. *Exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou dossiers d'autorisation de mise sur le marché*

- 1) Les exigences détaillées relatives aux différents types de médicaments vétérinaires ou à certains types de dossiers d'autorisation de mise sur le marché sont décrites dans les sections suivantes de la présente annexe:
 - a) la section II décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques;
 - b) la section III décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires biologiques:
 - i) la section IIIa décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires biologiques autres que les médicaments vétérinaires immunologiques;
 - ii) la section IIIb décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires immunologiques;
 - c) la section IV décrit les exigences relatives au dossier applicables à certains types de dossiers d'autorisation de mise sur le marché;
 - d) la section V décrit les exigences relatives aux dossiers applicables à certains types de médicaments vétérinaires.

SECTION II

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES

Les exigences détaillées suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques, sauf dispositions contraires prévues à la section IV.

II.1. *Première partie: résumé du dossier*

Voir section I.

II.2. *Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)*

▼ M1**II.2A. Description du produit****II.2A1. Composition qualitative et quantitative**

- 1) Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description:
 - a) de la ou des substances actives;
 - b) des excipients, des composants des excipients, quelle qu'en soit la nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants;
 - c) des autres éléments de mise en forme pharmaceutique — capsules, gélules, dispositif intraruminal, etc. — destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés;
 - d) de tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, l'emballage extérieur et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, ainsi que sur les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament.
- 2) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:
 - a) pour les substances figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée;
 - b) pour les autres substances, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte;
 - c) les composants dépourvus de DCI ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une indication de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
 - d) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil.
- 3) Pour donner la composition quantitative de toutes les substances actives et tous les excipients du médicament vétérinaire, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser, pour chaque substance active et chaque excipient, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.
- 4) Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les substances qui ne peuvent être définies chimiquement. Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

▼ **M1**

- 5) La composition quantitative est complétée:
 - a) pour les préparations destinées à une administration unique: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution;
 - b) pour les médicaments vétérinaires devant être administrés par gouttes: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue par goutte ou contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation;
 - c) pour les formes pharmaceutiques devant être administrées selon des mesures: par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.
- 6) Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont désignées quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.
- 7) Pour les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments vétérinaires autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

II.2A2. Développement du produit

- 1) Le choix de la composition, des composants, du conditionnement, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du produit fini doivent être expliqués, et le choix de la méthode et les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation du produit fini doivent être justifiés. Cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Tout surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. Il convient de démontrer que les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation sont appropriées pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.
- 2) Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables.
- 3) Les tailles d'emballage proposées sont justifiées en fonction de la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles, en particulier pour les substances (actives) antimicrobiennes.
- 4) Lorsqu'un dispositif de dosage est fourni avec le produit fini, l'exactitude de la ou des doses est démontrée.
- 5) Lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies.
- 6) Pour les médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux, il convient de présenter des informations concernant les taux d'inclusion, les modalités d'incorporation, l'homogénéité et la compatibilité des aliments.

▼ M1**II.2B. Description du mode de fabrication**

- 1) La description du mode de fabrication, jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.
- 2) À cet effet, cette description comprend au minimum:
 - a) la formule réelle de fabrication pour la ou les tailles de lots commerciaux proposées, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées. Il est fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication. Tout surdosage doit être indiqué;
 - b) la description des différentes étapes de la fabrication, avec indication des conditions de fonctionnement du procédé, dans un style narratif, accompagnée d'un graphique opérationnel;
 - c) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini (par exemple, exprimées en durée ou en quantité de produit, et éventuellement sous la forme de fourchettes) sont fournies;
 - d) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués et les critères d'acceptation;
 - e) des études expérimentales de validation du procédé de fabrication et, le cas échéant, un programme de validation des procédés pour les lots à l'échelle de production;
 - f) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

II.2C. Production et contrôle des matières premières

- 1) Pour l'application du présent point, il faut entendre par «matières premières» les substances actives, les excipients et l'emballage (le conditionnement primaire et son système de fermeture et, le cas échéant, l'emballage extérieur et tout dispositif de dosage fourni avec le médicament vétérinaire).
- 2) Le dossier inclut les spécifications et les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première.
- 3) Les essais de routine exécutés sur les matières premières doivent être effectués de la même manière que celle indiquée dans le dossier.
- 4) Lorsqu'un certificat de conformité a été délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé pour une matière première, une substance active ou un excipient, ce certificat constitue la référence à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne.
- 5) Lorsqu'il est fait référence à un certificat de conformité, le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Si le champ «*boîte d'accès*» du certificat est complété et signé, cette exigence est jugée satisfaite sans qu'une assurance supplémentaire soit nécessaire.

▼ **M1**

- 6) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.

II.2C1. **Substance(s) active(s)**

- 1) Les données requises sont fournies d'une des trois manières décrites aux points 2) à 4).

- 2) Les renseignements suivants doivent être fournis:

- a) les informations sur l'identité, la structure, et une liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance active, en particulier les propriétés physico-chimiques qui sont susceptibles d'affecter l'innocuité et l'efficacité de la substance active. Le cas échéant, la démonstration de la structure moléculaire inclut la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative;
- b) les informations relatives au procédé de fabrication incluent une description du procédé de fabrication de la substance active qui représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Il convient d'énumérer toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matières sont fournies. Des données démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu sont présentées;
- c) les informations relatives au contrôle de la qualité mentionnent les essais (y compris les critères d'acceptation) réalisés à chaque étape critique et comprennent des données concernant la qualité et le contrôle des produits intermédiaires, la validation du procédé et/ou les études d'évaluation, le cas échéant. Elles incluent également les données de validation des méthodes d'analyse appliquées à la substance active, le cas échéant;
- d) les informations relatives aux impuretés indiquent les impuretés prévisibles ainsi que les niveaux et la nature des impuretés observées. Elles contiennent également, le cas échéant, des données sur l'innocuité de ces impuretés.

- 3) Dossier permanent de la substance active

Pour une substance active non biologique, le demandeur peut faire en sorte que les informations sur ladite substance mentionnées au point 2) soient adressées directement aux autorités compétentes par son fabricant, dans un dossier permanent de la substance active. Dans ce cas, le fabricant de la substance active doit fournir au demandeur toutes les données (partie du dossier permanent de la substance active consacrée au demandeur) nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire. Une copie des données fournies par le fabricant de la substance active au demandeur est incluse dans le dossier du médicament. Le fabricant de la substance active doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé.

- 4) Certificat de conformité délivré par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

Le certificat de conformité et les éventuelles données supplémentaires pertinentes pour la forme de dosage non couverte par ledit certificat doivent être fournis.

▼ M1**II.2C1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées**

- 1) La conformité des substances actives avec les prescriptions de la Pharmacopée européenne ou, en l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application de l'article 8. Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question.
- 2) Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur des spécifications plus appropriées, y compris les critères d'acceptation, déterminés à l'aide de procédures d'analyse validées, qui s'appliquent à des impuretés spécifiques.
- 3) Les autorités compétentes en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

II.2C1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

- 1) Les substances actives ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:
 - a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences de la partie II.2A1, point 2), sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;
 - b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;
 - c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit et en essais devant être pratiqués de routine;
 - d) les essais de pureté sont décrits en fonction de chacune des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association de substances faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;
 - e) les analyses et les critères d'acceptation utilisés afin de contrôler les paramètres importants pour le produit fini, tels que la stérilité, sont décrits et les méthodes sont validées s'il y a lieu;
 - f) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il convient de distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux composants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage.

▼ M1

- 2) Ces données démontrent que l'ensemble de procédures d'essai proposé est suffisant pour contrôler la qualité de la substance active provenant de la source définie.

II.2C1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

Les données ci-après concernant les substances actives sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des substances actives, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament vétérinaire:

- a) forme cristalline et solubilité;
- b) taille des particules;
- c) état d'hydratation;
- d) coefficient de partage huile/eau;
- e) valeurs pK/pH.

Les points a) à c) ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

II.2C2. Excipients

- 1) La conformité des excipients avec les prescriptions de la Pharmacopée européenne ou, en l'absence de monographie de la Pharmacopée européenne, de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application de l'article 8. Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question. Le cas échéant, des analyses additionnelles visant à contrôler les paramètres tels que la taille des particules, la stérilité et/ou les solvants résiduels complètent les exigences de la monographie.
- 2) En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée. Il y a lieu de respecter les exigences relatives aux spécifications, telles qu'elles sont décrites dans la partie II.2C1.2, paragraphe 1, points a) à e), concernant les substances actives. Les méthodes proposées et les données de validation qui les étayent sont présentées.
- 3) Il est nécessaire de fournir une déclaration confirmant que les matières colorantes destinées à être incorporées dans des médicaments vétérinaires satisfont aux exigences de la directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil⁽³⁾, sauf dans le cas où la demande d'une autorisation de mise sur le marché concerne certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers médicamenteux et les marques auriculaires.
- 4) Il est nécessaire de fournir une déclaration confirmant que les matières colorantes utilisées respectent les critères de pureté définis dans le règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission⁽⁴⁾.
- 5) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité des points 3) et 4) sont jugées suffisantes.

⁽³⁾ Directive 2009/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration (JO L 109 du 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil (JO L 83 du 22.3.2012, p. 1).

▼ M1**II.2C3. Emballage (récipients et systèmes de fermeture)****II.2C3.1. Substance active**

- 1) Il convient de fournir des informations sur le récipient contenant la substance active et son système de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications. Le niveau d'information requis est déterminé par l'état physique (liquide, solide) de la substance active.
- 2) Lorsqu'un certificat de conformité pour la substance active provenant de la source proposée est fourni et décrit un récipient et son système de fermeture, les informations détaillées les concernant pour la substance active provenant de cette source peuvent être remplacées par une référence au certificat de conformité valable.
- 3) Lorsqu'un dossier permanent de la substance active de la source proposée est fourni et décrit un récipient et son système de fermeture, les informations détaillées les concernant pour la substance active provenant de cette source peuvent être remplacées par une référence au dossier permanent de la substance active.

II.2C3.2. Produit fini

- 1) Il convient de fournir des informations sur le récipient et son système de fermeture ainsi que sur l'éventuel dispositif du produit fini, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications. Le niveau d'information requis est déterminé par la voie d'administration du médicament vétérinaire et par l'état physique (liquide, solide) de la forme de dosage.
- 2) En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée pour les matériaux d'emballage.
- 3) Pour les matériaux d'emballage qui sont utilisés pour la première fois dans l'Union et qui sont en contact avec le produit, il convient de présenter des informations sur leur composition, leur fabrication et leur innocuité.

II.2C4. Substances d'origine biologique

- 1) Des informations sur la source, la transformation, la caractérisation et le contrôle de toutes les matières d'origine biologique (humaines, animales, végétales ou provenant de micro-organismes) utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires doivent être fournies, y compris des données sur l'innocuité virale, conformément aux lignes directrices pertinentes.
- 2) Il convient de fournir une documentation attestant que les matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire ainsi qu'à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

II.2D. Contrôles effectués sur des produits intermédiaires isolés au cours de la fabrication

- 1) Pour l'application de la présente section, il faut entendre par «produit intermédiaire isolé» une matière partiellement transformée qui est susceptible d'être conservée pendant un laps de temps déterminé et qui subit une ou plusieurs autres étapes de transformation avant de devenir un produit fini.

▼ M1

- 2) Une spécification est établie pour chaque produit intermédiaire et les méthodes d'analyse sont décrites et validées s'il y a lieu.
- 3) Des informations sur l'emballage primaire du produit intermédiaire sont fournies s'il est différent de celui du produit fini.
- 4) La durée et les conditions de conservation du produit intermédiaire sont définies sur la base des données issues des études de stabilité.

II.2E. Contrôles du produit fini

- 1) Pour le contrôle du produit fini, un lot de médicaments comprend l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale de matière et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation. Dans le cas d'un processus de production continu, la taille des lots peut être exprimée en durée ou en quantité de produit, et éventuellement sous la forme de fourchettes.
- 2) Une liste des essais qui sont réalisés sur le produit fini est établie. La spécification proposée est justifiée. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée et justifiée. Les critères d'acceptation pour la libération sont indiqués.
- 3) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini à la libération et à leur validation. Ceux-ci sont présentés conformément aux prescriptions énumérées ci-après.
- 4) Si les procédures et les critères d'acceptation utilisés pour les essais ne sont pas ceux qui figurent dans les monographies pertinentes et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée d'un État membre, il convient, afin de justifier ces procédures et ces critères, de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

II.2E1. Caractéristiques générales du produit fini

- 1) Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes/volumes moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques et physiques, sur l'apparence visuelle et sur les caractéristiques physiques telles que le pH ou la taille des particules. Pour chacune de ces caractéristiques, des normes et critères d'acceptation doivent être définis par le demandeur.
- 2) Les conditions des contrôles, le cas échéant le matériel et les appareils utilisés ainsi que les normes sont décrits de manière suffisamment détaillée, lorsqu'ils ne figurent pas dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre; il en est de même dans le cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

II.2E2. Identification et dosage de la ou des substances actives

- 1) L'identification et le dosage de la ou des substances actives seront réalisés sur un échantillon moyen du lot de fabrication ou sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

▼ M1

- 2) Sauf justification appropriée, les écarts maximaux acceptables pour la teneur en substance active ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.
- 3) Dans certains cas de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués lors d'étapes intermédiaires du processus de production. Cette technique simplifiée ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité avec les spécifications du médicament commercialisé.
- 4) Un essai d'activité biologique *in vivo* ou *in vitro* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela est possible, un tel essai comprend des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le processus de fabrication.
- 5) Il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication. La raison pour laquelle certains produits de dégradation sont inclus ou exclus de la spécification doit être fournie.

II.2E3. Identification et dosage des composants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur et inférieur chaque conservateur antimicrobien individuel et tout excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité de la substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés. Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur tout antioxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieur à la libération.

II.2E4. Contrôles microbiologiques

Des renseignements concernant les essais microbiologiques, tels que des essais de stérilité et d'endotoxine bactérienne, figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

II.2E5. Constance entre les lots

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à un autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir des données indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués sur [3] lots produits sur le(s) site(s) de fabrication proposé(s) conformément au procédé de production décrit.

II.2E6. Autres contrôles

Tout autre essai jugé nécessaire pour confirmer la qualité du médicament est contrôlé.

▼ M1**II.2F. Essai de stabilité****II.2F1. Substance(s) active(s)**

- 1) Il y a lieu de définir une date de recontrôle et les conditions de conservation de la substance active, sauf lorsque le fabricant du produit fini soumet la substance active à une nouvelle série complète de contrôles, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini.
- 2) Des données de stabilité sont présentées afin de démontrer la manière dont la qualité d'une substance active varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux et de corroborer la date de recontrôle et les conditions de conservation définies, le cas échéant. Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.
- 3) Lorsqu'un certificat de conformité pour la substance active de la source proposée est disponible et indique une date de recontrôle et des conditions de conservation, les données de stabilité pour la substance active de cette source peuvent être remplacées par une référence au certificat de conformité valable.
- 4) Lorsqu'un dossier permanent de la substance active de la source proposée est transmis et fournit des données de stabilité, les informations détaillées sur la stabilité de la substance active de cette source peuvent être remplacées par une référence au dossier permanent de la substance active.

II.2F2. Produit fini

- 1) Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation.
- 2) Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.
- 3) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué ou dilué avant administration, il convient de préciser la durée de conservation proposée et la spécification du produit reconstitué/dilué, en fournissant à l'appui les données de stabilité appropriées.
- 4) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.
- 5) Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse utilisées.
- 6) Lorsque les données de stabilité montrent que le dosage de la substance active diminue pendant la conservation, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, s'il y a lieu, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

▼ M1

- 7) Le taux maximal acceptable en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, à la fin de la durée de conservation doit être indiqué et justifié.
- 8) Sur la base des résultats des essais de stabilité, les essais et leurs critères d'acceptation, qui sont effectués sur le produit fini au cours de la durée de conservation, sont énumérés et justifiés.
- 9) Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée et, s'il y a lieu, la durée d'utilisation, dans les conditions de conservation recommandées.
- 10) En outre, pour les médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux, il convient de présenter des informations concernant la stabilité et la durée de conservation proposée après incorporation dans les aliments pour animaux. Il est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux pour animaux, fabriqués à partir de ces médicaments vétérinaires conformément au mode d'emploi préconisé.

II.2G. Autres informations

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire non couvertes ailleurs dans la présente partie peuvent être incluses dans le dossier sous ce point.

II.3. *Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)*

- 1) Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:
 - a) une copie du plan d'étude (protocole);
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire, s'il y a lieu;
 - c) une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés;
 - d) une description et une justification du système d'essais;
 - e) une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur;
 - f) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
 - g) un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle;
 - h) le nom du laboratoire;
 - i) le nom du directeur de l'étude;
 - j) la signature et la date;
 - k) le lieu où et la période au cours de laquelle l'étude a été menée;
 - l) la liste des abréviations et des codes, qu'ils soient admis au niveau international ou non;
 - m) une description des procédures mathématiques et statistiques.

▼ **M1**

- 2) Les études publiées peuvent être acceptées si elles contiennent une quantité suffisante de données et des renseignements suffisants pour permettre une évaluation indépendante. Les techniques expérimentales doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les résumés d'études pour lesquelles il n'existe pas de rapports détaillés ne constituent pas une documentation valable. Lorsque la substance a été évaluée précédemment en vue de fixer une limite maximale de résidus («LMR») pour répondre à certaines exigences en matière d'innocuité, il est possible de faire référence aux rapports publics européens d'évaluation de la LMR («EPMAR»). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de présenter les études déjà évaluées dans le cadre de l'évaluation de la LMR; seules les nouvelles études non disponibles pour l'évaluation de la LMR doivent être fournies. Si la voie d'exposition (par exemple, pour l'utilisateur) n'est pas identique à la voie utilisée conformément au règlement (UE) 2018/782 de la Commission ⁽⁵⁾, de nouvelles études sont susceptibles d'être requises.

II.3A. Essais d'innocuité

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
- a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et ses effets dangereux ou indésirables pour les espèces cibles dans les conditions d'emploi prévues;
 - b) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
 - c) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.
- 2) Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.
- 3) Un excipient utilisé pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration est traité de la même manière qu'une substance active.

II.3A1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:

- a) la dénomination commune internationale (DCI);
- b) la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA);
- c) le numéro du Chemical Abstract Service (CAS);
- d) la classification thérapeutique, pharmacologique et chimique;
- e) les synonymes et abréviations;
- f) la formule structurale;

⁽⁵⁾ Règlement (UE) 2018/782 de la Commission du 29 mai 2018 établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque visés dans le règlement (CE) n° 470/2009 (JO L 132 du 30.5.2018, p. 5).

▼ M1

- g) la formule moléculaire;
- h) le poids moléculaire;
- i) le degré de pureté;
- j) la composition qualitative et quantitative des impuretés;
- k) la description des propriétés physiques:
 - i) le point de fusion,
 - ii) le point d'ébullition,
 - iii) la pression de vapeur,
 - iv) la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
 - v) la densité,
 - vi) la réfraction de la lumière, la rotation optique, etc.;
- l) la formule du produit.

II.3A2. Pharmacologie

- 1) Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales expérimentales et chez les espèces animales de destination doivent être incluses. Une référence aux études présentées dans la quatrième partie du dossier peut, le cas échéant, être incluse.
- 2) Les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire pour l'utilisateur.
- 3) La documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

II.3A2.1. Pharmacodynamique

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal. Le détail des propriétés pharmacodynamiques relatives à l'effet thérapeutique doit figurer dans la partie 4A du dossier.

II.3A2.2. Pharmacocinétique

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les animaux de laboratoire, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition.

▼ M1**II.3A3. Toxicologie**

1) La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'Agence en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. De manière générale, les études de toxicité doivent être menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé, sauf disposition expresse contraire.

2) Les études sur les animaux doivent être menées sur des souches connues d'animaux de laboratoire pour lesquelles (de préférence) des données historiques sont disponibles.

3) Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prédire:

- a) les effets éventuels d'une surdose aiguë sur les espèces de destination;
- b) les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme;
- c) les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.

4) Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations physiologiques et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées et/ou de l'exposition de l'utilisateur. Le demandeur doit justifier l'étendue et la durée des études ainsi que les doses choisies.

5) Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez les espèces animales de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la partie II.4A4 (Tolérance chez l'animal de destination). Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie du dossier.

▼ M1

- 6) Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

Étude des effets au niveau de la reproduction

Pour les produits destinés à être utilisés sur des animaux reproducteurs, des études de l'innocuité pour la reproduction conformes à la ligne directrice VICH LD43 doivent être fournies. Il n'est pas prévu que des études de la toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire soient menées aux fins de l'évaluation des effets sur l'utilisateur.

- 7) Étude de la toxicité pour le développement

Pour l'évaluation des effets chez les espèces animales de destination, des études de la toxicité pour le développement ne sont pas requises pour les produits destinés à être utilisés uniquement sur des animaux non reproducteurs. Pour les autres produits, une étude de la toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'espèce cible. Si l'étude est réalisée sur l'espèce cible, il convient de fournir un résumé et un rapport complet de l'étude doit être inclus dans la quatrième partie du dossier.

Pour l'évaluation de la sécurité de l'utilisateur, des études de la toxicité pour le développement types, conformes aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD32 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques) doivent être réalisées dans tous les cas où une exposition significative de l'utilisateur est prévue.

- 8) Génotoxicité

Il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

Une batterie standard d'études de génotoxicité conformes à des études types doit être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD23 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

- 9) Cancérogénéité

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité par administration répétée qui pourraient démontrer le potentiel d'altérations hyper-/néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Des études de cancérogénéité doivent être menées conformément aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD28 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

▼ M110) **Dérogations**

Dans le cas où un médicament vétérinaire est destiné à un usage topique, l'absorption systémique doit être étudiée chez l'espèce animale de destination. S'il est prouvé que l'absorption systémique est négligeable, les études de toxicité par administration répétée, les études de toxicité sur la fonction reproductrice, les études de toxicité pour le développement et les études de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où:

- a) dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible; ou
- b) dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition orale de l'utilisateur du médicament vétérinaire est prévisible.

II.3A4. Autres exigences**II.3A4.1. Études particulières**

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires, tels que des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée sont requis. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet toxique ou le potentiel d'irritation.

Pour les produits susceptibles d'entraîner une exposition de la peau et des yeux, des études d'irritation et de sensibilisation doivent être fournies. Ces études sont menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte des connaissances scientifiques les plus récentes et des lignes directrices établies.

II.3A4.2. Observations chez l'homme

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine. Si tel est le cas, il y a lieu de rapporter tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire, en intégrant le cas échéant les conclusions d'études publiées; lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons, si elles ont été rendues publiques.

II.3A4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme

Les exigences en matière de données décrites au présent point concernent les substances antibactériennes et peuvent ne pas être intégralement applicables aux autres types d'antimicrobiens (à savoir les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires) même si, en principe, les mêmes exigences peuvent être suivies s'il y a lieu.

Pour ces produits, il est nécessaire de fournir des données concernant l'apparition éventuelle de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine et qui sont associés à l'utilisation des médicaments vétérinaires. Le mécanisme de développement et de sélection de cette résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire.

▼ M1

Les données de résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit sur les animaux de destination doivent être traitées conformément aux prescriptions de la partie II.4A2. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie II.4A2.

- 1) Pour les animaux producteurs d'aliments, l'évaluation des risques doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines (bactéries zoonotiques et/ou commensales) et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination (détection des risques);
 - b) la probabilité de diffusion du ou des risques détectés à partir des espèces animales de destination à la suite de l'utilisation du médicament vétérinaire examiné;
 - c) la probabilité que l'être humain soit ensuite exposé au(x) risque(s) détecté(s) par la voie alimentaire ou par contact direct, et les conséquences qui en découlent (effets indésirables sur la santé) pour la santé humaine. Des orientations sont disponibles dans la ligne directrice VICH LD27 et dans les lignes directrices de l'Union européenne.
- 2) Pour les animaux de compagnie, l'examen des risques pour la santé humaine ou publique doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination;
 - b) une estimation de l'exposition aux bactéries zoonotiques et commensales chez l'espèce animale de destination fondée sur les conditions d'emploi du médicament vétérinaire examiné;
 - c) l'examen de l'exposition ultérieure de l'être humain à la résistance antimicrobienne (RAM), et les conséquences qui en découlent pour la santé humaine.
- 3) La résistance dans l'environnement doit être abordée.

II.3A5. Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend une évaluation des effets observés dans les parties II.3A à II.3A4 et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices du comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP).

II.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement

- 1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.
- 2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants:

▼ **M1**

- a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
 - b) le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;
 - c) l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments;
 - d) l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.
- 3) Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent règlement.
- 4) Pour les produits destinés aux espèces productrices d'aliments, les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (VPVB) sont classées selon les critères définis à l'annexe XIII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil ⁽⁶⁾ (règlement REACH) et évaluées conformément aux lignes directrices pour l'évaluation des substances PBT et VPVB dans les médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.

II.3B. Étude des résidus

- 1) Aux fins du présent point, les définitions formulées dans le règlement (CE) n° 470/2009 s'appliquent.
- 2) L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel (la cire, le cas échéant) provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.
- 3) Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:
- a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus du médicament vétérinaire ou de ses métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel (la cire, le cas échéant) qui en proviennent;
 - b) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité;

⁽⁶⁾ Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396 du 30.12.2006, p. 1).

▼ **M1**

- c) que la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

II.3B1. Identification du produit

Le ou les médicaments vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant:

- a) la composition;
- b) les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés;
- c) l'identification du lot.

II.3B2. Déplétion des résidus (métabolisme et cinétique des résidus)

- 1) Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le temps d'attente nécessaire pour garantir qu'aucun résidu susceptible de représenter un risque pour les consommateurs n'est présent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités.
- 2) Le statut actuel des LMR pour les composants du médicament vétérinaire chez les espèces cibles pertinentes doit être communiqué.
- 3) La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai. Les études chez les mammifères et les oiseaux doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD48 et aux autres lignes directrices pertinentes. Les études des résidus dans le miel doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD56, et les études de déplétion sur les espèces aquatiques conformément à la ligne directrice VICH LD57.
- 4) Le temps d'attente préconisé doit être justifié sur la base de l'évaluation.

II.3B3. Méthode d'analyse des résidus

La ou les études de la déplétion des résidus, la ou les méthodes d'analyse et la ou leur validation sont effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD49.

La méthode d'analyse doit prendre en considération l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

II.4. *Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]***II.4A. Études précliniques**

Les études précliniques ont pour but d'étudier l'innocuité et l'efficacité du produit chez l'animal de destination et sont exigées pour établir l'activité pharmacologique, les propriétés pharmacocinétiques, la dose et la fréquence, la résistance (le cas échéant) et la tolérance du produit chez l'animal de destination.

▼ M1**II.4A1. Pharmacologie****II.4A1.1. Pharmacodynamique**

- 1) Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.
- 2) Il convient de décrire de façon adéquate le mode d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, y compris les effets secondaires (le cas échéant). En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques. Les résultats doivent être exprimés sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet ou temps-effet) et, autant que possible, en comparaison avec une substance dont l'activité est bien connue (si l'activité est présentée comme supérieure par rapport à la substance dont l'activité est bien connue, la différence doit être démontrée et statistiquement significative).
- 3) Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.
- 4) Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et leur validité doit être démontrée. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et le résultat des éventuelles comparaisons statistiques doit être présenté.
- 5) Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée de la substance doit également être étudiée.

II.4A1.2. Pharmacocinétique

- 1) Des données pharmacocinétiques fondamentales sur la substance active sont nécessaires dans le cadre de l'évaluation de la sécurité de l'animal de destination et de l'efficacité du médicament vétérinaire chez l'espèce de destination, en particulier s'il s'agit d'une nouvelle substance ou formule.
- 2) Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à quatre principaux domaines:
 - a) la description des caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales (à savoir, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) de la substance active dans la formule;
 - b) l'utilisation de ces caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales pour étudier la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;
 - c) le cas échéant, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des espèces cibles différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur l'innocuité chez l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire;
 - d) le cas échéant, la comparaison de la biodisponibilité à l'appui du rapprochement des informations d'innocuité et d'efficacité entre différents produits, formes pharmaceutiques, dosages ou voies d'administration, ou la comparaison de l'incidence des changements dans la fabrication ou la composition.

▼ M1

- 3) Les études pharmacocinétiques chez l'animal de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques sûrs et efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.
- 4) Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie du dossier, il convient d'y faire référence. Pour les associations fixes, voir section IV.

II.4A2. Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal

- 1) Pour les médicaments vétérinaires pertinents (par exemple, les antimicrobiens et les antiparasitaires), il convient de fournir des informations sur la résistance courante (le cas échéant) et sur l'apparition éventuelle d'une résistance d'importance clinique pour l'indication revendiquée chez les animaux de destination. Si possible, des informations sur le ou les mécanismes de résistance, la base génétique moléculaire de la résistance, et le taux de transfert des déterminants de résistance sont présentées. S'il y a lieu, des informations sur la corésistance et sur la résistance croisée sont présentées. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire chez les organismes présentant un intérêt clinique.
- 2) La résistance jouant un rôle dans les risques pour l'homme doit être traitée conformément à la partie II.3A4, point 3). Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie II.3A4, point 3).

II.4A3. Détermination de la dose et confirmation

Il convient de fournir des données appropriées pour justifier la dose, la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement préconisés.

Pour les études menées dans des conditions de terrain, il convient de fournir les informations pertinentes décrites dans la partie II.4B, sauf justification contraire.

II.4A4. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Les études d'innocuité chez l'animal de destination ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose et/ou la durée du traitement. Le ou les rapports d'études doivent comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables. Les études d'innocuité chez l'animal de destination sont menées conformément aux lignes directrices internationales de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) et aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Des informations pertinentes extraites de la littérature publiée ainsi que d'autres études précliniques, y compris les études mentionnées dans la troisième partie et des essais cliniques, peuvent également fournir des informations sur l'innocuité chez les espèces cibles. Les études de toxicité pour le développement réalisées chez les espèces animales cibles doivent être incluses ici et un résumé doit être fourni dans la troisième partie du dossier.

▼ M1**II.4B. Essai(s) clinique(s)****II.4B1. Principes généraux**

- 1) Les essais cliniques doivent être conçus, effectués et communiqués en tenant dûment compte des lignes directrices internationales de la VICH sur les bonnes pratiques cliniques et des lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les données issues d'essais cliniques menés en dehors de l'Union peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché uniquement si ces données sont suffisamment représentatives de la situation dans l'Union.
- 2) Les données expérimentales telles que les essais prospectifs/pilotes, ou les résultats de démarches non expérimentales doivent être confirmés par des essais cliniques, sauf justification contraire.
- 3) Les essais cliniques ont pour finalité d'examiner, dans des conditions de terrain, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans des conditions normales d'élevage et/ou dans le cadre de bonnes pratiques vétérinaires. Ils doivent démontrer l'effet du médicament vétérinaire après administration à l'espèce cible prévue suivant le régime posologique et la ou les voies d'administration préconisés. La conception de l'essai doit viser à corroborer les indications et à prendre en considération les contre-indications éventuelles en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, des modalités d'emploi du médicament vétérinaire ainsi que de ses effets indésirables éventuels.
- 4) Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé.
- 5) Pour les formulations destinées à être utilisées dans des essais cliniques vétérinaires dans l'Union, la mention «pour essai clinique vétérinaire uniquement» doit figurer bien en évidence et de façon indélébile sur l'étiquette.
- 6) Sauf justification contraire, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues avec le nouveau produit doivent être comparées avec celles concernant les espèces animales de destination ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour les indications d'utilisation proposées chez les mêmes espèces animales de destination, ou un placebo, ou n'ayant été soumises à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.
- 7) Sauf justification contraire, les principes statistiques établis conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence doivent être utilisés dans la conception du protocole ainsi que dans l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

II.4B2. Documentation**II.4B2.1. Résultats des études précliniques**

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats:

- a) des essais démontrant l'activité pharmacologique, y compris des essais démontrant les mécanismes pharmacodynamiques sous-tendant l'effet thérapeutique et des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;

▼ M1

- b) des essais et des recherches concernant la résistance, s'il y a lieu;
- c) des essais démontrant l'innocuité chez l'animal de destination;
- d) des essais visant à déterminer et à confirmer la dose (y compris la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement).

Tout résultat inattendu apparaissant au cours des essais doit faire l'objet d'une description détaillée. Si l'une de ces données fait défaut, une justification doit être fournie. Tous les rapports d'étude préclinique doivent comprendre les renseignements suivants:

- a) un résumé;
- b) un protocole d'étude;
- c) une description détaillée des objectifs, de la conception et de la mise en œuvre qui inclut les méthodes, les appareils et le matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que le schéma d'administration;
- d) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
- e) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination.

II.4B2.2. Résultats des essais cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

Pour chaque essai clinique, les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment:

- a) le nombre d'animaux témoins et traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

▼ **M1**

- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci:
 - i) n'ont reçu aucun traitement,
 - ii) ont reçu un placebo, ou
 - iii) ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour l'indication ou les indications préconisées en vue d'une utilisation chez le même animal de destination, ou
 - iv) ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
- g) une évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur principal doit dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdose, lorsqu'ils ont été observés.

SECTION III

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation de l'Union relatives au contrôle et à l'éradication de certaines maladies animales infectieuses, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires biologiques, sauf lorsque les produits sont destinés à être utilisés chez des espèces données ou selon des indications spécifiques, telles que définies aux sections IV et V et dans les lignes directrices applicables.

SECTION IIIa

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES BIOLOGIQUES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires biologiques tels que définis à l'article 4, paragraphe 6, à l'exception des produits définis à l'article 4, paragraphe 5, ou sauf disposition contraire figurant à la section IV.

Une certaine flexibilité est autorisée concernant la conformité avec les exigences spécifiées dans la présente section, mais tout écart par rapport aux exigences prévues dans la présente annexe doit être scientifiquement justifié et fondé sur des propriétés spécifiques du produit biologique. Pour certaines substances, des données d'innocuité peuvent être requises en plus des exigences énumérées dans la présente section, en fonction de la nature du produit.

▼ **M1**

- IIIa.1. **Première partie: résumé du dossier**
Voir section I.
- IIIa.2. **Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)**
- IIIa.2A. **Description du produit**
- IIIa.2A1. **Composition qualitative et quantitative**
- 1) La composition qualitative et quantitative du médicament vétérinaire biologique doit être déclarée. Cette section doit inclure des informations concernant:
- a) la ou les substances actives;
 - b) le ou les composants des excipients, quelles que soient leur nature et la quantité mise en œuvre, y compris les adjuvants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.;
 - c) la composition, c'est-à-dire, la liste de tous les composants de la forme de dosage et leur quantité par unité (y compris les surdosages, le cas échéant), la fonction des composants, et une référence à leurs normes de qualité (par exemple, des monographies officinales ou les spécifications du fabricant);
 - d) le ou les solvants de reconstitution;
 - e) le type de récipient et son système de fermeture utilisés pour la forme de dosage ainsi que pour les solvants et dispositifs de reconstitution, s'il y a lieu. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire biologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif.
- 2) Pour donner la composition quantitative de toutes les substances actives et tous les excipients du médicament vétérinaire, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser, pour chaque substance active et chaque excipient, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.
- 3) Si possible, l'activité biologique par unité de masse ou de volume est indiquée. Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser, sauf justification contraire. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.
- 4) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires biologiques, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:
- a) pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée;

▼ **M1**

- b) pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
- c) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Développement du produit

Une explication doit être fournie concernant, entre autres:

- a) le choix de la composition et le choix des composants, en particulier par rapport à leurs fonctions prévues et à leurs concentrations respectives;
- b) l'inclusion d'un conservateur dans la composition;
- c) le conditionnement primaire et le caractère adéquat du récipient et de son système de fermeture utilisés pour conserver et utiliser le produit fini. Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables;
- d) les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation;
- e) l'éventuel conditionnement supplémentaire et l'emballage extérieur, le cas échéant;
- f) les tailles d'emballage proposées en relation avec la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles;
- g) les éventuels surdosages dans la formulation afin de garantir l'activité minimale à l'issue de la durée de conservation, accompagnés d'une justification;
- h) la sélection du procédé de fabrication de la substance active et du produit fini;
- i) les différences entre le ou les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots utilisés dans les essais cliniques et le procédé décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché;
- j) lorsqu'un dispositif de dosage est fourni avec le produit fini, une démonstration de l'exactitude de la ou des doses;
- k) lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies;
- l) cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement du produit.

▼ **M1****IIIa.2A3. Caractérisation****IIIa.2A3.1. Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques**

- 1) La caractérisation d'une substance biotechnologique ou biologique (qui inclut la détermination des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques, de la pureté et des impuretés) au moyen de techniques appropriées est nécessaire pour permettre l'établissement d'une spécification adéquate. Une référence aux données de la littérature n'est à elle seule pas acceptable, sauf justification contraire par des connaissances préalables tirées de molécules similaires pour les modifications qui ne posent pas de problème d'innocuité. La caractérisation adéquate est effectuée lors de la phase de développement et, le cas échéant, à la suite de changements de procédé significatifs.
- 2) Il y a lieu de fournir toutes les informations pertinentes disponibles concernant la structure primaire, secondaire et d'ordre supérieur, y compris les modifications post-traductionnelles (par exemple, glycoformes) et autres de la substance active.
- 3) Des renseignements sur l'activité biologique (à savoir l'aptitude ou la capacité particulière d'un produit à obtenir un effet biologique déterminé) doivent être fournis. Habituellement, l'activité biologique est déterminée ou évaluée à l'aide d'une méthode appropriée, fiable et réunissant les conditions requises. L'absence d'un tel dosage doit être justifiée. Il est admis que l'étendue des données de caractérisation augmentera au cours du développement.
- 4) La raison pour laquelle les méthodes utilisées pour la caractérisation ont été sélectionnées doit être fournie et leur validité doit être justifiée.

IIIa.2A3.2. Impuretés

- 1) Les impuretés liées au procédé (par exemple, les protéines des cellules hôtes, l'ADN des cellules hôtes, les résidus de milieu, les agents lessivés des colonnes) et les impuretés liées aux produits (par exemple, les précurseurs, les formes clivées, les produits de dégradation, les agrégats) doivent être examinées. Il convient de fournir des informations quantitatives sur les impuretés, notamment la teneur maximale pour la dose la plus élevée. Pour certaines impuretés liées au procédé (par exemple, les antimoussants), une estimation de la clairance peut être justifiée.
- 2) Dans le cas où seules des données quantitatives sont fournies pour certaines impuretés, il y a lieu de le justifier.

IIIa.2B. Description du mode de fabrication

- 1) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une description satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.
- 2) Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse, et les responsabilités de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, ainsi que de chaque site de production proposé ou de chaque installation associée à la fabrication, aux essais et à la libération des lots.
- 3) La description du procédé de fabrication comprend au minimum:
 - a) les différentes étapes de la fabrication, y compris la production de la substance active et la description des étapes de purification;

▼ **M1**

- b) un graphique opérationnel de l'ensemble des étapes successives permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, tels qu'une contamination microbiologique;
 - c) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini et sur la ou les tailles de lots commerciaux proposées doivent être fournies;
 - d) une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées au cours de la fabrication;
 - e) une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés, y compris un exemple de lot de production représentatif;
 - f) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués et les critères d'acceptation;
 - g) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.
- 4) Une description, une documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques mis en œuvre dans le processus de fabrication (par exemple, la validation du procédé de stérilisation ou du traitement ou du remplissage aseptique) et la validation du processus de production dans son ensemble doit être démontrée en produisant les résultats de trois lots consécutifs produits à l'aide de la méthode décrite.

IIIa.2C. Production et contrôle des matières premières

- 1) Pour l'application du présent point, il faut entendre par «matières premières» tous les composants, y compris les substances actives, utilisés dans la production du médicament vétérinaire biologique. Les milieux de culture utilisés pour la production des substances actives sont considérés comme une seule matière première.
- 2) Il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative dans la mesure où les autorités estiment que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter.
- 3) En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés, et la conformité avec les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, de la Pharmacopée européenne doit être démontrée.
- 4) Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières, y compris le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST et la fabrication du

▼ **M1**

médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne.

- 5) Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.
- 6) Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux dispositions énumérées ci-après.
- 7) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.
- 8) Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 2009/35/CE.
- 9) Les antibiotiques utilisés au cours de la production et les conservateurs doivent être conformes à la Pharmacopée européenne.
- 10) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité mentionnées à la partie II.2C2, points 3) et 4), sont jugées suffisantes.

IIIa.2C1. **Matières premières inscrites dans les pharmacopées**

- 1) Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les matières premières y figurant, sauf justification appropriée.
- 2) Pour les autres substances, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.
- 3) La description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.
- 4) Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il convient de fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.
- 5) Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

▼ M1**IIIa.2C2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée****IIIa.2C2.1. Matières premières d'origine biologique**

- 1) Lorsque des matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques sont utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire, l'origine, y compris l'origine géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés. L'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux utilisés pour la production doivent être indiqués et des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.
- 2) L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et virus) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne pour le matériel souche, y compris les banques cellulaires et les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés.
- 3) Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Les renseignements comprennent la stratégie de production, les procédés de purification et d'inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à garantir la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini, ainsi qu'une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit. Toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation doivent être indiqués.
- 4) Lorsque des matières premières d'origine animale ou humaine sont utilisées, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents étrangers doivent être décrites. Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou traité de manière à réduire le risque de présence au moyen d'un traitement validé. Si, après traitement, la présence de tels agents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit n'être utilisé que lorsque le traitement ultérieur du produit assure leur élimination et/ou inactivation; l'élimination ou l'inactivation de ces agents étrangers devra être démontrée.
- 5) Si des banques cellulaires sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.
- 6) Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression [nom, origine, fonction du réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.
- 7) Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, le volet de la demande consacré à la qualité doit également être accompagné des documents requis conformément à la directive 2001/18/CE.

▼ M1

- 8) Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, s'il y a lieu, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

IIIa.2C2.2. Matières premières d'origine non biologique

- 1) Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:
- a) la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la partie IIIa.2A1, point 4), est complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
 - b) la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;
 - c) la fonction de la matière première;
 - d) les méthodes d'identification;
 - e) toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

IIIa.2D. Contrôles en cours de fabrication

- 1) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles en cours de fabrication effectués lors des étapes intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini. Des spécifications sont établies pour chaque contrôle et les méthodes d'analyse sont décrites. La validation des contrôles doit être fournie, sauf justification contraire.
- 2) La spécification du ou des lots de substance active doit définir des critères d'acceptation ainsi que les essais utilisés pour exercer un contrôle suffisant de la qualité de la substance active. Un contrôle de l'activité biologique doit être inclus, sauf justification contraire. Des limites supérieures, tenant compte des considérations relatives à l'innocuité, doivent être fixées pour les impuretés. La qualité microbiologique de la substance active doit être précisée. L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et virus) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne.
- 3) Conformément à la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

IIIa.2E. Contrôles du produit fini**IIIa.2E1. Spécification du produit fini**

Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.

▼ **M1**

Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence des essais effectués sur le produit final en vrac plutôt que sur le ou les lots préparés à partir de celui-ci doit être indiquée s'il y a lieu. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine doit être justifiée. Les critères d'acceptation pour la libération doivent être indiqués et justifiés. La validation des contrôles qui sont réalisés sur le produit fini doit être fournie.

Des limites supérieures, tenant compte des considérations relatives à l'innocuité, doivent être fixées pour les impuretés.

IIIa.2E2. **Description des méthodes et validation des essais de libération**

1) **Caractéristiques générales**

Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur l'apparence du produit fini et sur les essais physiques ou chimiques, tels que le pH, l'osmolalité, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2) **Identification et essai d'activité**

À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique de la substance active doit être effectué. L'essai d'identification peut être combiné avec l'essai d'activité s'il y a lieu.

Un essai d'activité ou essai de quantification de la substance active, ou encore essai de mesure quantitative de la fonctionnalité (activité biologique/effet fonctionnel) qui est liée aux propriétés biologiques pertinentes doit être mis en œuvre afin de montrer que chaque lot contiendra la teneur adéquate pour garantir son innocuité et son efficacité.

Un essai d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela est possible, un tel essai comprend des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le processus de fabrication.

Lorsqu'il se produit une dégradation au cours de la fabrication du produit fini, il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication.

3) **Identification et dosage des composants de l'excipient**

Pour autant que cela soit nécessaire, les composants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification. Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur. Le cas échéant, la quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés, sauf justification contraire.

▼ M1

4) Essais de stérilité et de pureté

L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et endotoxines bactériennes, le cas échéant) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne. Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament vétérinaire biologique, la méthode et les conditions de fabrication. Si le nombre d'essais pratiqués en routine pour chaque lot est inférieur à celui requis par la Pharmacopée européenne, les essais réalisés seront déterminants pour attester la conformité avec la monographie. Il convient d'apporter la preuve que le médicament vétérinaire biologique répondrait aux exigences, s'il était soumis à l'intégralité des essais requis par la monographie.

5) Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé ou comprimé.

6) Volume de remplissage

Il convient d'effectuer les essais adéquats en vue de démontrer le volume de remplissage correct.

IIIa.2E3. Normes ou matériaux de référence

Des informations concernant le procédé de fabrication utilisé pour établir le matériau de référence doivent être fournies. Si plusieurs normes de référence ont été utilisées pour un essai particulier au cours du développement du produit, un historique de qualification décrivant la manière dont la relation entre les différentes normes a été maintenue doit être fourni.

Si d'autres préparations et normes de référence que celles de la Pharmacopée européenne sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

IIIa.2F. Constance entre les lots**IIIa.2F1. Substance active**

Afin de garantir une qualité constante de la substance active d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir des données relatives à des lots représentatifs.

IIIa.2F2. Produit fini

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs représentatifs de la production de routine.

IIIa.2G. Essais de stabilité

- 1) Les essais de stabilité couvrent la stabilité de la substance active et du produit fini, y compris le ou les solvants s'il y a lieu. Si une ou plusieurs substances actives sont conservées, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être définies sur la base des données de stabilité; elles peuvent être obtenues en testant les substances actives elles-mêmes ou au moyen d'essais appropriés sur le produit fini.

▼ **M1**

- 2) Le demandeur est tenu de décrire les essais entrepris pour corroborer la durée de conservation, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation proposée. Ces essais doivent toujours être des études en temps réel; ils doivent, en outre, porter sur au moins trois lots représentatifs produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces essais comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique réalisés à intervalles réguliers sur le produit fini jusqu'à la fin revendiquée de la durée de conservation.
- 3) Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée dans toutes les conditions de conservation proposées. Les résultats obtenus lors de l'étude de stabilité doivent être pris en considération au moment de définir les spécifications appropriées de la formulation et de la libération pour garantir la conformité du produit avec la durée de conservation revendiquée.
- 4) Dans le cas de produits administrés dans des aliments pour animaux, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de conservation du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.
- 5) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.
- 6) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.
- 7) Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse utilisées.
- 8) Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées, moyennant une justification adéquate, pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.
- 9) L'efficacité de tout système de conservation doit être démontrée. Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires biologiques similaires produits par le même fabricant peuvent suffire.

IIIa.2H. Autres informations

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire biologique non couvertes par les parties IIIa.2 à IIIa.2G peuvent être incluses dans le dossier.

IIIa.3. *Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)*

- 1) Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:
 - a) une copie du plan d'étude (protocole);
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire, s'il y a lieu;

▼ M1

- c) une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés;
 - d) une description et une justification du système d'essais;
 - e) une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur;
 - f) une analyse statistique des résultats, s'il y a lieu;
 - g) un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle;
 - h) le nom du laboratoire;
 - i) le nom du directeur de l'étude;
 - j) la signature et la date;
 - k) le lieu où et la période au cours de laquelle l'étude a été menée;
 - l) la liste des abréviations et des codes, qu'ils soient admis au niveau international ou non;
 - m) une description des procédures mathématiques et statistiques.
- 2) Les études publiées peuvent être acceptées si elles contiennent une quantité suffisante de données et des renseignements suffisants pour permettre une évaluation indépendante. Les techniques expérimentales doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les résumés d'études pour lesquelles il n'existe pas de rapports détaillés ne constituent pas une documentation valable. Pour répondre à certaines exigences en matière d'innocuité, il est possible de faire référence aux EPMAR lorsque la substance a été évaluée précédemment en vue de fixer une LMR. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de présenter les études déjà évaluées dans le cadre de l'évaluation de la LMR; seules les nouvelles études non disponibles pour l'évaluation de la LMR doivent être fournies. Si la voie d'exposition (par exemple, pour l'utilisateur) n'est pas identique à la voie utilisée conformément au règlement (UE) 2018/782, de nouvelles études sont susceptibles d'être requises.

IIIa.3A. Essais d'innocuité

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
- a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et ses effets dangereux ou indésirables pour les espèces cibles dans les conditions d'emploi prévues;
 - b) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
 - c) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.

▼ M1

- 2) Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.
- 3) Un excipient utilisé pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant un nouveau mode d'administration est traité comme une substance active.
- 4) Toutes les sections énumérées dans la partie IIIa.3A doivent être traitées. Selon la nature du produit, certaines sections peuvent ne pas être pertinentes et des études peuvent être omises lorsque cela se justifie.

IIIa.3A1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives:

- a) la dénomination commune internationale (DCI);
- b) la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA);
- c) le numéro du Chemical Abstract Service (CAS);
- d) la classification thérapeutique, pharmacologique et chimique;
- e) les synonymes et abréviations;
- f) la formule structurale;
- g) la formule moléculaire;
- h) le poids moléculaire;
- i) le degré de pureté;
- j) la composition qualitative et quantitative des impuretés;
- k) la description des propriétés physiques;
- l) la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température;
- m) la réfraction de la lumière, la rotation optique, etc.;
- n) la formule du produit.

IIIa.3A2. Pharmacologie

- 1) Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales de destination et, le cas échéant, chez les animaux auxquels le médicament n'est pas destiné doivent être incluses. Une référence aux études présentées dans la quatrième partie du dossier peut, le cas échéant, être incluse.
- 2) Les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. Les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire.

▼ M1

- 3) La documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

IIIa.3A2.1. Pharmacodynamique

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal. Le détail des propriétés pharmacodynamiques relatives à l'effet thérapeutique doit figurer dans la partie 4A du dossier.

IIIa.3A2.2. Pharmacocinétique

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les animaux de laboratoire, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition.

IIIa.3A3. Toxicologie

- 1) La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'Agence en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. Ces lignes directrices incluent les données toxicologiques requises pour établir la sécurité de l'utilisateur, et l'appréciation des effets indésirables pour les animaux de destination et pour l'environnement.
- 2) Des études doivent être menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé, sauf disposition expresse contraire.
- 3) Les études sur les animaux doivent être menées sur des souches connues d'animaux de laboratoire pour lesquelles (de préférence) des données historiques sont disponibles.

IIIa.3A3.1. Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prédire:

- a) les effets éventuels d'une surdose aigüe sur les espèces de destination;
- b) les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme;
- c) les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.

▼ **M1****IIIa.3A3.2. Toxicité par administration répétée**

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations physiologiques et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées et/ou de l'exposition de l'utilisateur. Le demandeur doit justifier l'étendue et la durée des études ainsi que les doses choisies.

IIIa.3A3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez les espèces animales de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la partie IIIa.4A4 (Innocuité chez l'animal de destination). Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie du dossier.

IIIa.3A3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

1) Étude des effets au niveau de la reproduction

Pour les produits destinés à être utilisés sur des animaux reproducteurs, des études de l'innocuité pour la reproduction conformes à la ligne directrice VICH LD43 doivent être fournies. Il n'est pas prévu que des études de la toxicité pour la reproduction chez les animaux de laboratoire soient menées aux fins de l'évaluation des effets sur l'utilisateur.

2) Étude de la toxicité pour le développement

Pour l'évaluation des effets chez les espèces animales de destination, des études de la toxicité pour le développement ne sont pas requises pour les produits destinés à être utilisés uniquement sur des animaux non reproducteurs. Pour les autres produits, une étude de la toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'espèce cible.

Pour l'évaluation de la sécurité de l'utilisateur, des études de la toxicité pour le développement types, conformes aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD32 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques) doivent être réalisées dans tous les cas où une exposition significative de l'utilisateur est prévue.

IIIa.3A3.5. Génotoxicité

Sauf justification contraire, il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

▼ M1

Une batterie standard d'études de génotoxicité conformes à des études types doit être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD23 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

IIIa.3A3.6. Cancérogénéité

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité par administration répétée qui pourraient démontrer le potentiel d'altérations hyper-/néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité, ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Des études de cancérogénéité doivent être menées conformément aux études types fondées sur les lignes directrices établies (y compris la ligne directrice VICH LD28 et les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques).

IIIa.3A3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament vétérinaire est destiné à un usage topique, l'absorption systémique doit être étudiée chez l'espèce animale de destination. S'il est prouvé que l'absorption systémique est négligeable, les études de toxicité par administration répétée, les études de toxicité pour le développement et les études de cancérogénéité peuvent être supprimées, sauf dans le cas où:

- a) dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible; ou
- b) dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition orale de l'utilisateur du médicament vétérinaire est prévisible.

IIIa.3A4. Autres exigences**IIIa.3A4.1. Études particulières**

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunogénicité, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires, tels que des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée sont requis. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet toxique ou le potentiel d'irritation.

Pour les produits susceptibles d'entraîner une exposition de la peau et des yeux, des études d'irritation et de sensibilisation doivent être fournies. Ces études sont généralement menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques et des lignes directrices établies.

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Observations chez l'homme**

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, il y a lieu de rapporter les études publiées sur tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où elles peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire; lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine pour des raisons de sécurité, il convient d'indiquer ces raisons, si elles ont été rendues publiques.

IIIa.3A4.3. Développement d'une résistance et risque associé pour l'homme

Les exigences en matière de données mentionnées dans le présent point concernent les substances antibactériennes et peuvent ne pas être applicables aux autres types d'antimicrobiens (à savoir les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires); pour les substances autres que les substances antibactériennes pour lesquelles l'existence d'une résistance antimicrobienne est bien établie, les mêmes exigences peuvent être suivies s'il y a lieu.

Il est nécessaire de fournir des données concernant l'apparition éventuelle de bactéries résistantes susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine et qui sont associées à l'utilisation des médicaments vétérinaires. Le mécanisme de développement et de sélection de cette résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, des mesures visant à limiter le développement d'une résistance liée à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire doivent être proposées.

Les données de résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit sur les animaux de destination doivent être traitées conformément aux prescriptions de la partie IIIa.4A2. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la partie IIIa.4A2.

- 1) Pour les animaux producteurs d'aliments, l'évaluation des risques doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines (bactéries zoonotiques et/ou commensales) et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination (détection des risques);
 - b) la probabilité de diffusion du ou des risques détectés à partir des espèces animales de destination à la suite de l'utilisation du médicament vétérinaire examiné;
 - c) la probabilité que l'être humain soit ensuite exposé au(x) risque(s) détecté(s) par la voie alimentaire ou par contact direct, et les conséquences qui en découlent (effets indésirables sur la santé) pour la santé humaine. Des orientations sont disponibles dans la ligne directrice VICH LD27 et dans les lignes directrices de l'Union européenne.
- 2) Pour les animaux de compagnie, l'examen des risques pour la santé humaine ou publique doit couvrir:
 - a) la détection de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance susceptibles d'être associés à des maladies humaines et qui sont sélectionnés par l'utilisation du médicament vétérinaire antimicrobien chez les animaux de destination;

▼ **M1**

- b) une estimation de l'exposition aux bactéries zoonotiques et commensales chez l'espèce animale de destination fondée sur les conditions d'emploi du médicament vétérinaire examiné;
 - c) l'examen de l'exposition ultérieure de l'être humain à la résistance antimicrobienne (RAM), et les conséquences qui en découlent pour la santé humaine.
- 3) La résistance dans l'environnement doit être abordée.

IIIa.3A5. Sécurité de l'utilisateur

La section sur la sécurité de l'utilisateur comprend une évaluation des effets observés dans les parties IIIa.3A à IIIa.3A4 et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices du CVMP.

IIIa.3A6. Évaluation des risques pour l'environnement**IIIa.3A6.1. Évaluation des risques pour l'environnement associés aux médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes**

- 1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.
- 2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à cette exposition, en tenant compte des aspects suivants:
 - a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
 - b) le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;
 - c) l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments;
 - d) l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.
- 3) Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent règlement.

▼ **M1**

Pour les produits destinés aux espèces productrices d'aliments, les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (VPVB) sont classées selon les critères définis à l'annexe XIII du règlement REACH et évaluées conformément aux lignes directrices pour l'évaluation des substances PBT et VPVB dans les médicaments vétérinaires publiées par l'Agence.

IIIa.3A6.2. **Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes**

- 1) Dans le cas d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE.
- 2) Les effets indésirables potentiels sur la santé humaine et sur l'environnement, qui peuvent survenir à travers le transfert de gènes des OGM à d'autres organismes ou à la suite de modifications génétiques, doivent être correctement appréciés au cas par cas. L'objectif de cette évaluation des risques pour l'environnement est de déceler et d'évaluer les effets indésirables potentiels directs et indirects, immédiats ou différés, des OGM sur la santé humaine et sur l'environnement (y compris la faune et la flore). Elle doit être réalisée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE.

IIIa.3B. **Étude des résidus**

- 1) Aux fins du présent point, les définitions formulées dans le règlement (CE) n° 470/2009 s'appliquent.
- 2) L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel (la cire, le cas échéant) provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.
- 3) Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:
 - a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus du médicament vétérinaire ou de ses métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel (la cire, le cas échéant) qui en proviennent;
 - b) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écartier tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité;
 - c) que la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

▼ M1**IIIa.3B1. Identification du produit**

Le ou les médicaments vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant:

- a) la composition;
- b) les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés;
- c) l'identification du lot.

IIIa.3B2. Déplétion des résidus

- 1) Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le temps d'attente nécessaire pour garantir qu'aucun résidu susceptible de représenter un risque pour les consommateurs n'est présent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités.
- 2) Le statut actuel des limites maximales de résidus pour les composants du médicament vétérinaire chez les espèces cibles pertinentes doit être communiqué.
- 3) La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai. Les études chez les mammifères et les oiseaux doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD48 et aux autres lignes directrices pertinentes. Les études des résidus dans le miel doivent être effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD56, et les études de déplétion sur les espèces aquatiques conformément à la ligne directrice VICH LD57.
- 4) Le temps d'attente préconisé doit être justifié sur la base de l'évaluation.

IIIa.3B3. Méthode d'analyse des résidus

- 1) La ou les études de la déplétion des résidus, la ou les méthodes d'analyse et la ou leur validation sont effectuées conformément à la ligne directrice VICH LD49.
- 2) Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode d'analyse proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

IIIa.4. *Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]***IIIa.4A. Études précliniques**

Les études précliniques ont pour but d'étudier l'innocuité et l'efficacité du produit chez l'animal de destination et sont exigées pour établir l'activité pharmacologique, les propriétés pharmacocinétiques, la dose et la fréquence, la résistance (le cas échéant) et la tolérance du produit chez l'animal de destination.

IIIa.4A1. Pharmacologie**IIIa.4A1.1. Pharmacodynamique**

- 1) Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.

▼ **M1**

- 2) Il convient de décrire de façon adéquate le mode d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, y compris les effets secondaires (le cas échéant). En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques. Les résultats doivent être exprimés sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si une substance active est présentée comme ayant une activité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.
- 3) Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.
- 4) Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et leur validité doit être démontrée. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et le résultat des éventuelles comparaisons statistiques doit être présenté.
- 5) Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée doit également être étudiée.

IIIa.4A1.2. Pharmacocinétique

- 1) Des données pharmacocinétiques fondamentales sur la substance active sont nécessaires dans le cadre de l'évaluation de la sécurité de l'animal de destination et de l'efficacité du médicament vétérinaire chez l'espèce de destination, en particulier s'il s'agit d'une nouvelle substance ou formulation.
- 2) Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à quatre principaux domaines:
 - a) la description des caractéristiques pharmacocinétiques fondamentales (à savoir, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) de la substance active dans la formule;
 - b) l'étude de la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;
 - c) le cas échéant, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des espèces cibles différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur l'innocuité chez l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire;
 - d) le cas échéant, la comparaison de la biodisponibilité à l'appui du rapprochement des informations d'innocuité et d'efficacité entre différents produits, formes pharmaceutiques, dosages ou voies d'administration, ou la comparaison de l'incidence des changements dans la fabrication ou la composition, y compris les formulations pilote et finale.
- 3) Les études pharmacocinétiques chez l'animal de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques sûrs et efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.

▼ M1

- 4) Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie du dossier, il convient d'y faire référence.
- 5) Pour les associations fixes, voir section IV.

IIIa.4A2. Développement d'une résistance et risque associé chez l'animal

- 1) Pour les médicaments vétérinaires biologiques pertinents (par exemple, les substances ayant une activité antimicrobienne et antiparasitaire), il convient de fournir des informations sur la résistance courante (le cas échéant) et sur l'apparition éventuelle d'une résistance d'importance clinique pour l'indication revendiquée chez les animaux de destination. Si possible, des informations sur le ou les mécanismes de résistance, la base génétique moléculaire de la résistance, et le taux de transfert des déterminants de résistance sont présentées. S'il y a lieu, des informations sur la corésistance et sur la résistance croisée sont présentées. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire chez les organismes présentant un intérêt clinique.
- 2) La résistance jouant un rôle dans les risques pour l'homme doit être traitée dans la troisième partie du dossier. Le cas échéant, des références croisées doivent être faites aux données figurant dans la troisième partie du dossier.

IIIa.4A3. Détermination de la dose et confirmation

- 1) Il convient de fournir des données appropriées pour justifier la dose, la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement préconisés.
- 2) Pour les études menées dans des conditions de terrain, il convient de fournir les informations pertinentes décrites lors des études cliniques.

IIIa.4A4. Tolérance chez l'animal de destination

- 1) Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Les études d'innocuité chez l'animal de destination ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose et/ou la durée du traitement.
- 2) Le ou les rapports d'études doivent comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables. Les études d'innocuité chez l'animal de destination sont menées conformément aux lignes directrices de la VICH et aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. D'autres études précliniques et cliniques ainsi que des informations pertinentes extraites de la littérature publiée peuvent aussi fournir des informations sur l'innocuité chez les espèces cibles.

IIIa.4B. Essais cliniques**IIIa.4B1. Principes généraux**

- 1) Les essais cliniques doivent être conçus, effectués et communiqués en tenant compte des lignes directrices de la VICH et des lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les données issues d'essais cliniques menés en dehors de l'Union peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché uniquement, si ces données sont suffisamment représentatives de la situation dans l'Union.

▼ M1

- 2) Les données expérimentales telles que les essais prospectifs/pilotes, ou les résultats de démarches non expérimentales doivent être confirmés par des données obtenues dans des conditions de terrain normales, sauf justification contraire.
- 3) Les essais cliniques ont pour finalité d'examiner, dans des conditions de terrain, l'innocuité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans des conditions normales d'élevage et/ou dans le cadre de bonnes pratiques vétérinaires. Ils doivent démontrer l'effet du médicament vétérinaire après administration à l'espèce cible prévue suivant le régime posologique et la ou les voies d'administration préconisés. La conception de l'essai doit viser à corroborer les indications et à prendre en considération les contre-indications éventuelles en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, des modalités d'utilisation du médicament vétérinaire ainsi que de ses effets indésirables éventuels.
- 4) Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé. Pour les formulations destinées à être utilisées dans des essais cliniques vétérinaires dans l'Union, la mention «pour essai clinique vétérinaire uniquement» doit figurer bien en évidence et de façon indélébile sur l'étiquette.
- 5) Sauf justification contraire, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues avec le nouveau produit doivent être comparées avec celles concernant les espèces animales de destination ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour les indications d'utilisation proposées chez les mêmes espèces animales de destination, ou un placebo, ou n'ayant été soumises à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.
- 6) Sauf justification contraire, les principes statistiques établis conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence doivent être utilisés dans la conception du protocole ainsi que dans l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

IIIa.4B2. Documentation

Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport bénéfices/risques du produit.

IIIa.4B2.1. Résultats des études précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats:

- a) des essais démontrant l'activité pharmacologique;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacodynamiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;
- d) des essais démontrant l'innocuité chez l'animal de destination;

▼ M1

- e) des essais visant à déterminer et à confirmer la dose (y compris la fréquence, la durée de traitement et l'éventuel intervalle de retraitement);
- f) des essais et des recherches concernant la résistance, s'il y a lieu.

Si des résultats inattendus apparaissent au cours des essais, ces résultats doivent être suffisamment détaillés. En outre, tous les rapports d'études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants:

- a) un résumé;
- b) un protocole d'étude;
- c) une description détaillée des objectifs, de la conception et de la mise en œuvre qui inclut les méthodes, les appareils et le matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que le schéma d'administration;
- d) une analyse statistique des résultats;
- e) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination.

Si l'une de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

IIIa.4B2.2. Résultats des essais cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

Pour chaque essai clinique, les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment:

- a) le nombre d'animaux témoins et traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci:
 - i) n'ont reçu aucun traitement,
 - ii) ont reçu un placebo,

▼ **M1**

- iii) ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans l'Union qui a démontré un niveau acceptable d'efficacité et a été homologué pour l'indication ou les indications proposées en vue d'une utilisation chez le même animal de destination, ou
 - iv) ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
- g) une évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur principal doit dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire chez l'animal de destination dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage, lorsqu'ils ont été observés.

SECTION IIIb

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques tels que définis à l'article 4, paragraphe 5, sauf disposition contraire figurant à la section IV.

IIIb.1. *Première partie: résumé du dossier*

Voir section I.

IIIb.2. *Deuxième partie: documentation sur la qualité (informations physico-chimiques, biologiques et microbiologiques)*IIIb.2.A. **Description du produit**IIIb.2A1. **Composition qualitative et quantitative**

- 1) Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre la désignation ou la description:
 - a) de la ou des substances actives;
 - b) des composants des adjuvants;
 - c) du ou des composants des autres excipients, quelle que soit leur nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.;
 - d) des solvants de reconstitution.

▼ M1

- 2) Ces données du point 1) sont complétées par tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, l'emballage extérieur ainsi que, le cas échéant, sur son mode de fermeture et les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire immunologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif, lorsque cela s'avère nécessaire pour l'évaluation du produit.
- 3) Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires immunologiques, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 8:
 - a) pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée;
 - b) pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;
 - c) pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 2009/35/CE.
- 4) Pour donner la «composition quantitative» des substances actives du médicament vétérinaire immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, le contenu protéique spécifique, la masse, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque substance active et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants des excipients, la masse ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant à la partie IIb.2B.
- 5) Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.
- 6) Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant la quantité déterminée par titrage ou essai d'activité du produit final.
- 7) La composition doit être donnée en quantités minimales et, le cas échéant, en quantités maximales.

IIIb.2A2. Développement du produit

- 1) Une explication doit être fournie concernant, entre autres:
 - a) le choix de la composition et le choix des composants, en particulier par rapport à leurs fonctions prévues et à leurs concentrations respectives;
 - b) l'inclusion d'un conservateur dans la composition;

▼ **M1**

- c) le conditionnement primaire et le caractère adéquat du récipient et de son système de fermeture utilisés pour conserver et utiliser le produit fini. Une étude sur l'interaction du produit fini et de l'emballage primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables;
 - d) l'éventuel conditionnement supplémentaire et l'emballage extérieur, le cas échéant;
 - e) les tailles d'emballage proposées en relation avec la voie d'administration proposée, la posologie et les espèces cibles;
 - f) les éventuels surdosages dans la formulation afin de garantir l'activité minimale/la teneur minimale en antigène à l'issue de la durée de conservation, accompagnés d'une justification;
 - g) la sélection du procédé de fabrication de la substance active et du produit fini;
 - h) les différences entre le ou les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots utilisés dans les essais cliniques et le procédé décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché;
 - i) lorsqu'un test compagnon (par exemple un test diagnostique) est recommandé avec le produit fini, des informations pertinentes concernant ce test sont fournies.
- 2) Cette explication est étayée par des données scientifiques relatives au développement du produit.

IIIb.2B. Description du mode de fabrication

- 1) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 8, est énoncée de façon à donner une description satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre, y compris l'indication des étapes essentielles du processus de production.
- 2) La description du procédé de fabrication comprend au minimum:
- a) la mention des diverses étapes de la fabrication (y compris la production de l'antigène et les procédures de purification) accompagnée d'un graphique opérationnel permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, tels qu'une contamination microbiologique;
 - b) en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini. Des informations sur la manière dont un lot est défini et sur la ou les tailles de lots commerciaux proposées doivent être fournies;
 - c) une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées au cours de la fabrication;
 - d) une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés, y compris un exemple de lot de production représentatif;

▼ **M1**

- e) une liste des contrôles en cours de fabrication, y compris l'étape de la fabrication à laquelle ils sont effectués;
 - f) pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.
- 3) La validation de l'ensemble des méthodes de contrôle utilisées au cours de la fabrication doit être décrite et documentée, et les résultats doivent être fournis, sauf justification contraire. La validation des étapes clés ainsi que de l'ensemble du processus de production doit être démontrée, et les résultats obtenus sur trois lots consécutifs produits à l'aide de la méthode décrite doivent être fournis.

IIIb.2C. Production et contrôle des matières premières

- 1) Pour l'application de la présente partie, il faut entendre par «matières premières» tous les composants utilisés dans la production du médicament vétérinaire immunologique.
- 2) Les systèmes adjuvants prêts à l'emploi disponibles dans le commerce désignés par une marque ainsi que les milieux de culture utilisés pour la production de la substance active et consistant en plusieurs composants sont considérés comme une seule matière première. Néanmoins, il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative dans la mesure où les autorités estiment que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter.
- 3) En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture ou systèmes adjuvants, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés, et la conformité avec les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux, de la Pharmacopée européenne doit être démontrée.
- 4) Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières, y compris le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST et la fabrication du médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.
- 5) Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux exigences de la présente partie.
- 6) En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.
- 7) Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 2009/35/CE.

▼ M1

- 8) L'utilisation d'antibiotiques au cours de la production et l'inclusion de conservateurs dans la composition du produit fini doivent être justifiées conformes à la Pharmacopée européenne.
- 9) Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans l'Union dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques. Pour les matières colorantes, les déclarations de conformité mentionnées à la partie II.2C2, points 3) et 4), sont jugées suffisantes.

IIIb.2C1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

- 1) Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les matières premières y figurant, sauf justification appropriée.
- 2) Pour les autres substances, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.
- 3) La description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.
- 4) Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il convient de fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.
- 5) Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

IIIb.2C2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée**IIIb.2C2.1. Matières premières d'origine biologique**

- 1) Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.
- 2) Chaque fois que possible, la production de vaccins doit reposer sur un système de lot de semences et sur des banques cellulaires établies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en des sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués et des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.
- 3) L'origine, notamment la région géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.
- 4) Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression [nom, origine, fonction du réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

▼ M1

- 5) Lorsqu'il s'agit d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, le volet de la demande consacré à la qualité doit également être accompagné des documents requis conformément à la directive 2001/18/CE.
- 6) Le matériel souche, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification, et l'absence d'agents étrangers doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne.
- 7) Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Ces renseignements doivent comporter:
 - a) une description détaillée de l'origine des matières premières;
 - b) une description détaillée de toute opération de traitement, purification et inactivation mise en œuvre, accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de production;
 - c) une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.
- 8) Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou traité de manière à réduire le risque de présence au moyen d'un traitement validé. Si, après traitement, la présence de tels agents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit n'être utilisé que lorsque le traitement ultérieur du produit assure leur élimination et/ou inactivation; l'élimination ou l'inactivation de ces agents étrangers devra être démontrée.
- 9) Si des banques cellulaires sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.
- 10) Pour les vaccins vivants atténués, il convient de confirmer la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence. À moins qu'une caractéristique spécifique ne soit associée à l'atténuation (par exemple marqueur génétique ou une stabilité thermique), cela est généralement confirmé par l'absence de réversion vers la virulence chez l'espèce animale de destination.
- 11) Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, s'il y a lieu, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

IIIb.2C2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:

- a) la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section IIIb.2A1, point 3), est complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
- b) la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;

▼ **M1**

- c) la fonction de la matière première;
- d) les méthodes d'identification;
- e) toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

IIIb.2D. Contrôles en cours de fabrication

- 1) Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués lors des étapes intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini. Des spécifications sont établies pour chaque contrôle et les méthodes d'analyse sont décrites. Sauf justification contraire, la validation des contrôles des paramètres jugés critiques pour le procédé de fabrication doit être fournie.
- 2) Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production, aussi rapidement que possible après la fin du procédé d'inactivation ou de détoxification et après la neutralisation le cas échéant, mais avant l'étape suivante de production.
- 3) Conformément aux dispositions de la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif in vitro est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.

IIIb.2E. Contrôles du produit fini

- 1) Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.
- 2) Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence des essais effectués sur le vaccin final en vrac, plutôt que sur le ou les lots préparés à partir de celui-ci s'il y a lieu. Les limites à la libération doivent être indiquées et justifiées. La validation des contrôles qui sont réalisés sur le produit fini doit être fournie.
- 3) Des informations sur l'établissement et le remplacement du matériau de référence doivent être fournies. Si plusieurs normes de référence ont été utilisées, un historique de qualification décrivant la manière dont la relation entre les différentes normes a été maintenue doit être fourni.
- 4) Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

▼ M1

- 5) Conformément aux dispositions de la directive 2010/63/UE et à la convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais sont effectués de façon à utiliser le nombre minimal d'animaux et à causer le moins de dommages durables, de douleurs, de souffrances et d'angoisse. Si possible, un essai alternatif *in vitro* est utilisé lorsque cela permet de remplacer ou de réduire le recours à des animaux ou de réduire la souffrance animale.
- 6) Caractéristiques générales du produit fini
- Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur l'apparence et sur les essais physiques ou chimiques, tels que la conductivité, le pH, la viscosité, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications assorties de limites d'acceptation appropriées doivent être définies par le demandeur.
- 7) Identification de la ou des substances actives
- À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit être effectué. Le cas échéant, l'essai d'identification peut être combiné avec le contrôle du titre ou de la teneur des lots.
- 8) Titre ou teneur des lots
- Il y a lieu de procéder à la quantification de la substance active dans chacun des lots, afin de démontrer que leur teneur ou leur titre permet de garantir leur innocuité et leur efficacité.
- 9) Identification et dosage des adjuvants
- La quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés, sauf justification contraire.
- 10) Identification et dosage des composants de l'excipient
- Pour autant que cela soit nécessaire, les composants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.
- Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.
- 11) Essais de stérilité et de pureté
- L'absence d'agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et endotoxines bactériennes, le cas échéant) doit être démontrée conformément à la Pharmacopée européenne pour les produits administrés par voie parentérale. Pour les produits non liquides administrés par voie non-parentérale, moyennant une justification adéquate, la conformité avec une limite maximale de biocharge peut être acceptée en lieu et place d'un essai de stérilité.
- Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents étrangers ou d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament vétérinaire immunologique, la méthode et les conditions de fabrication. Il y a lieu de suivre une approche fondée sur les risques afin de démontrer l'absence d'agents étrangers, tels que décrits dans la Pharmacopée européenne.

▼ M1

12) Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

13) Volume de remplissage

Il convient d'effectuer les essais adéquats en vue de démontrer le volume de remplissage correct.

IIIb.2F. Constance entre les lots

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité avec les spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs représentatifs de la production de routine et indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués au cours de la production et sur le produit fini. Les données de constance concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.

IIIb.2G. Essais de stabilité

1) Les essais de stabilité couvrent la stabilité de la substance active et du produit fini, y compris le ou les solvants s'il y a lieu.

2) Il y a lieu de décrire les essais entrepris pour corroborer la durée de conservation, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation proposée pour la substance active et le produit fini. Ces essais doivent toujours être des études en temps réel.

Si les produits intermédiaires obtenus aux différents stades du processus de fabrication sont conservés, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être adéquatement justifiées sur la base des données de stabilité disponibles.

3) Les essais de stabilité sur le produit fini doivent porter sur au moins trois lots représentatifs produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces essais comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique réalisés à intervalles réguliers sur le produit fini jusqu'à trois mois après la fin revendiquée de la durée de conservation.

4) Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée dans toutes les conditions de conservation proposées. Les résultats obtenus lors de l'étude de stabilité doivent être pris en considération au moment de définir les spécifications appropriées de la formulation et de la libération pour garantir la conformité du produit avec la durée de conservation revendiquée.

5) Dans le cas de produits administrés dans des aliments pour animaux, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de conservation du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

6) Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.

▼ M1

- 7) Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées, moyennant une justification adéquate, pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.
- 8) Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après un premier prélèvement ou une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité, et des spécifications concernant la durée de conservation en cours d'utilisation doivent être définies.
- 9) L'efficacité de tout système de conservation doit être démontrée.
- 10) Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires immunologiques similaires produits par le même fabricant peuvent suffire.
- 11) Si des substances actives sont conservées, les conditions et la durée de conservation prévues doivent être définies sur la base des données de stabilité. Ces données peuvent être obtenues en testant les substances actives elles-mêmes ou au moyen d'essais appropriés sur le produit fini.

IIIb.2H. Autres informations

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire immunologique non couvertes par la présente section peuvent être incluses dans le dossier.

IIIb.3. Troisième partie: documentation sur l'innocuité (essais d'innocuité et études des résidus)**IIIb.3A. Exigences générales**

- 1) La documentation sur l'innocuité doit permettre d'évaluer:
 - a) l'innocuité du médicament vétérinaire immunologique lorsqu'il est administré aux espèces cibles et les éventuels effets indésirables susceptibles de se produire dans les conditions d'emploi prévues; ces effets indésirables doivent être appréciés par rapport aux bénéfices potentiels du médicament;
 - b) les éventuels effets nocifs pour l'homme des résidus du médicament vétérinaire ou de la substance dans les denrées alimentaires obtenues à partir des animaux traités;
 - c) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
 - d) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.

▼ M2

- 2) Les études de sécurité précliniques sont réalisées conformément aux exigences des BPL.

Les études non conformes aux BPL peuvent être acceptées pour les études portant sur les espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné ainsi que pour les études d'évaluation des propriétés immunologiques, biologiques ou génétiques des souches vaccinales, dans des conditions adéquatement contrôlées. Les autres écarts doivent être justifiés.

▼ M1

- 3) Tous les essais d'innocuité doivent être effectués conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout protocole expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

▼ M1

- 4) Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite des essais, à la collecte des données ainsi qu'à la documentation et à la vérification des essais d'innocuité, sont exigées.
- 5) Les essais cliniques (essais sur le terrain) doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques (BPC). Les écarts doivent être justifiés.
- 6) Les études d'innocuité doivent être conformes aux exigences applicables de la Pharmacopée européenne. Les écarts doivent être justifiés.
- 7) Les études d'innocuité doivent être pratiquées sur l'espèce de destination. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'innocuité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.
- 8) Pour les essais en laboratoire décrits dans les sections B.1, B.2 et B.3, la dose de médicament vétérinaire doit contenir le titre maximal, la teneur maximale en antigène ou l'activité maximale. Si nécessaire, la concentration de l'antigène peut être adaptée pour obtenir la dose requise.
- 9) L'innocuité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'animaux de destination pour laquelle son utilisation est recommandée, pour chaque voie et chaque mode d'administration recommandés et en appliquant le calendrier d'administration préconisé. Le scénario le plus défavorable pour la voie et la méthode d'administration peut être utilisé si cela se justifie sur le plan scientifique.
- 10) En cas de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en des organismes vivants, des exigences particulières figurent au point B.6.
- 11) Les renseignements et les documents qui doivent accompagner la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être présentés conformément aux exigences relatives aux études précliniques et aux essais cliniques décrites dans les sections IIIb.4B, point 4), et IIIb.4C, point 3).

IIIb.3B. Études précliniques

- 1) Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies et chacun des modes d'administration recommandés à des animaux appartenant à chacune des espèces et chacune des catégories pertinentes (par exemple, âge minimal, animaux gravides, le cas échéant) auxquelles il est destiné.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, mais en tout état de cause pendant 14 jours au moins après la dernière administration. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Cette étude peut faire partie de l'étude par administration répétée requise au titre du point 3 ou être omise si les résultats de l'étude de surdose requise au titre du point 2 n'ont révélé aucun signe majeur de réaction locale ou systémique. En cas d'omission, les réactions systémiques ou locales observées dans l'étude de surdose doivent servir de base à la description de l'innocuité du produit dans le résumé des caractéristiques du produit.

▼ M1

2) Innocuité de l'administration d'une surdose

Seuls les médicaments vétérinaires immunologiques vivants doivent être soumis à des essais de surdose.

Une surdose de médicament vétérinaire immunologique, qui consiste normalement en dix doses, doit être administrée par chaque voie et selon chaque mode d'administration recommandés à des animaux appartenant aux catégories les plus sensibles des espèces cibles, à moins que le choix des voies les plus sensibles parmi plusieurs voies d'administration similaires ne se justifie. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés par injection, les doses ainsi que la ou les voies et le ou les modes d'administration doivent être choisis en fonction du volume maximal susceptible d'être administré sur une zone d'injection unique.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement pendant 14 jours au moins après l'administration. D'autres critères, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal, si cela n'a pas été fait dans le cadre du point 1.

3) Innocuité de l'administration répétée d'une dose

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques devant être administrés à plusieurs reprises, dans le cadre d'un plan d'administration de base, une étude de l'administration répétée d'une dose est nécessaire pour mettre en évidence tout effet indésirable résultant d'une telle administration.

Les essais doivent être pratiqués sur les catégories les plus sensibles des espèces cibles (telles que certaines souches ou certains groupes d'âge) en utilisant la voie et le mode d'administration recommandés.

Le nombre d'administrations ne doit pas être inférieur au nombre maximal recommandé; pour les vaccins, ce nombre tient compte du nombre d'administrations nécessaires pour la vaccination primaire et la première revaccination.

L'intervalle entre les administrations peut être plus court que celui revendiqué dans le résumé des caractéristiques du produit. L'intervalle choisi doit être justifié en ce qui concerne les conditions d'emploi proposées.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés quotidiennement pendant 14 jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

4) Étude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée lorsque le médicament vétérinaire immunologique est destiné à être employé sur des animaux gravides ou des oiseaux de ponte, et chaque fois que les données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque.

La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée ainsi que la voie et le mode d'administration les plus sensibles.

▼ M1

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques dont l'utilisation est recommandée chez les animaux gravides, l'étude de la fonction reproductrice doit couvrir l'innocuité de l'administration pendant toute la période de gestation ou pendant la période spécifique, au cours de la période de gestation, pendant laquelle le produit est destiné à être employé.

La période d'observation doit être étendue à la parturition afin d'étudier les éventuels effets nocifs sur la descendance, y compris les effets tératogènes et abortifs.

Ces études peuvent faire partie des études d'innocuité décrites aux points 1, 2 et 3 ou des essais sur le terrain visés à la section IIIb.3C.

5) Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament vétérinaire immunologique en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

6) Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

1) Diffusibilité de la souche vaccinale

La diffusibilité de la souche vaccinale par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces animales auxquelles le médicament n'est pas destiné, mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant. Une évaluation du nombre de passages entre animaux susceptibles de se produire dans des conditions d'emploi normales ainsi que des conséquences potentielles doit être fournie.

2) Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

La présence de l'organisme doit, selon le cas, être recherchée dans les fèces, l'urine, le lait, les œufs ainsi que dans les sécrétions nasales et orales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question. En ce qui concerne les vaccins vivants prévus pour lutter contre les zoonoses au sens de la directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études doivent tout particulièrement prendre en considération la persistance de l'organisme sur la zone d'injection.

3) Augmentation de la virulence

Il y a lieu d'étudier l'augmentation de la virulence ou la réversion vers l'état de virulence sur la semence primaire. Si la semence primaire n'est pas disponible en quantité suffisante, il convient d'étudier la semence utilisée pour la production à partir de laquelle le nombre de passages a été le plus faible. Le recours à un nombre de passages différent doit être justifié. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie et le mode d'administration pour lesquels la probabilité d'une augmentation de la virulence indicative d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il y a lieu d'effectuer des passages successifs sur cinq groupes d'animaux de destination, à moins qu'un nombre de passages plus important ne se justifie ou que l'organisme ne disparaisse plus tôt des animaux soumis aux essais. Lorsque l'organisme n'a pas la capacité de se répliquer adéquatement, il convient de réaliser autant de passages que possible chez l'espèce cible.

▼ M1

- 4) Propriétés biologiques de la souche vaccinale
- D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche vaccinale (par exemple, le neurotropisme).
- Pour les vaccins contenant un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés, lorsque le produit d'un gène étranger est incorporé à la souche en tant que protéine structurelle, le risque d'altération du tropisme ou de la virulence de la souche doit être examiné et, si nécessaire, des essais spécifiques doivent être menés.
- 5) Recombinaison ou réarrangement génomique des souches
- La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement génomique avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être évaluée et les conséquences d'un tel événement doivent être examinées.
- 7) Sécurité de l'utilisateur
- La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections IIIb.3A et IIIb.3B et met ces effets en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.
- La sécurité de l'utilisateur est traitée conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.
- 8) Interactions
- S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments vétérinaires dans le résumé des caractéristiques du produit, il y a lieu d'examiner l'innocuité de l'association. Toute autre interaction connue avec des médicaments vétérinaires doit être décrite.

IIIb.3C. Essais cliniques

Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais cliniques, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité peuvent être étudiées au cours des mêmes essais cliniques.

IIIb.3D. Évaluation des risques pour l'environnement

- 1) Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.
- 2) Cette évaluation se déroule en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants:
- a) les espèces animales de destination et le mode d'utilisation proposé;
 - b) la voie et le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;

▼ **M1**

- c) l'excrétion ou la sécrétion éventuelle du produit et de ses substances actives dans l'environnement par les animaux traités ainsi que leur persistance dans ces excréments ou sécrétions;
 - d) l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.
- 3) Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour l'homme doit être évalué.
- 4) Si les conclusions de la première étape font apparaître un risque pertinent potentiel pour l'environnement dû au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape, au cours de laquelle il évalue le ou les risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. À chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'incidence du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).
- 5) Pour les vaccins à ADN, une préoccupation particulière en matière de sécurité est le risque potentiel de migration de l'ADN vers les tissus gonadiques et le transfert potentiel d'ADN aux cellules germinales des animaux mâles et femelles vaccinés et, partant, sa transmission potentielle à leur progéniture. Le demandeur évalue et examine le ou les risques potentiels que de tels médicaments vétérinaires immunologiques sont susceptibles de poser pour la santé humaine et pour l'environnement (y compris la faune et la flore). Si un ou plusieurs risques potentiels sont recensés, il y a lieu de mener des recherches sur l'incidence du vaccin en fonction de son utilisation chez les animaux de compagnie ou chez les animaux producteurs d'aliments afin d'apporter des informations à ce sujet.
- IIIb.3E. Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant un organisme génétiquement modifié ou consistant en de tels organismes**
- 1) Lorsqu'il s'agit de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, la demande doit également être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE et par les lignes directrices spécifiques concernant les OGM.
- 2) Les effets indésirables potentiels sur la santé humaine et sur l'environnement, qui peuvent survenir à travers le transfert de gènes des OGM à d'autres organismes ou à la suite de modifications génétiques, doivent être correctement appréciés au cas par cas. L'objectif de cette évaluation des risques pour l'environnement est de détecter et d'évaluer les effets indésirables potentiels directs et indirects, immédiats ou différés, des OGM sur la santé humaine et sur l'environnement (y compris la faune et la flore). Elle doit être réalisée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE.
- IIIb.3F. Étude des résidus à inclure dans les études précliniques**
- 1) Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.
- 2) Lorsque des antibiotiques, des adjuvants, des conservateurs ou tout autre excipient entrent dans la fabrication des médicaments vétérinaires immunologiques destinés aux animaux producteurs d'aliments et/ou sont inclus dans la formulation finale, il convient de tenir compte du fait qu'il est possible que le consommateur soit exposé à des résidus dans les denrées alimentaires dérivées des animaux traités, et de la conformité avec la législation relative aux LMR. Les implications en matière de sécurité pour le consommateur qui découlent de leur présence potentielle dans le produit fini doivent être abordées.

▼ **M1**

- 3) En ce qui concerne les vaccins vivants contre des zoonoses bien établies, outre les études de dissémination, la détermination de la présence d'organismes vaccinaux résiduels sur la zone d'injection peut être requise. Les effets de tels résidus doivent être étudiés s'il y a lieu.
- 4) Un temps d'attente doit être proposé, dont le bien-fondé doit être apprécié en relation avec toutes les études effectuées sur les résidus.

IIIb.4. *Quatrième partie: documentation sur l'efficacité [études précliniques et essai(s) clinique(s)]*

IIIb.4A. **Exigences générales**

- 1) Les exigences générales suivantes doivent être respectées:
 - a) les études d'efficacité doivent être conformes aux exigences générales de la Pharmacopée européenne. Les écarts doivent être justifiés;
 - b) le paramètre primaire sur lequel repose la détermination de l'efficacité doit être défini par l'expérimentateur au moment de la conception de l'étude et ne doit pas être modifié une fois l'étude terminée;
 - c) l'analyse statistique prévue doit être décrite en détail dans les protocoles d'étude;
 - d) le choix des antigènes ou des souches vaccinales doit être justifié par des données épizoologiques;
 - e) les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés, comportant des animaux témoins non traités, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être animal et que l'efficacité puisse être démontrée autrement.
- 2) De manière générale, les études précliniques sont étayées par des essais réalisés dans des conditions de terrain.

Lorsque les études précliniques corroborent totalement les revendications contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, les essais réalisés dans des conditions de terrain ne sont pas requis.

Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais cliniques, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité peuvent être étudiées au cours des mêmes essais cliniques.

- 3) Tous les essais doivent être suffisamment détaillés afin d'être correctement évalués par les autorités compétentes. La validité de l'ensemble des méthodes utilisées dans l'essai doit être démontrée.
- 4) Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur:
 - a) l'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'animaux de destination pour laquelle son utilisation est recommandée, pour chaque voie et chaque mode d'administration recommandés et en appliquant le calendrier d'administration préconisé. Sauf justification contraire, le commencement et la durée de l'immunité doivent être établis et étayés par des essais;

▼ **M1**

- b) le cas échéant, l'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin lorsqu'il est administré à des animaux à un âge auquel l'immunité maternelle est encore présente doit être appréciée d'une manière appropriée;
- c) pour les médicaments vétérinaires immunologiques plurivalents et combinés, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, il convient de prouver l'efficacité de l'association au moyen d'études appropriées. Toute interaction connue avec d'autres médicaments vétérinaires doit être décrite;
- d) chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, il y a lieu de démontrer l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du médicament vétérinaire immunologique à l'efficacité du plan dans son ensemble;
- e) la dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'efficacité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation;
- f) pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit;
- g) en ce qui concerne les vaccins ayant pour but de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés (vaccins marqueurs), et pour lesquels les allégations d'efficacité s'appuient sur des tests diagnostiques in vitro, il y a lieu de fournir des données suffisantes sur ces tests pour permettre une appréciation adéquate des allégations liées aux propriétés des marqueurs.

IIIb.4B. **Études précliniques**

- 1) L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une épreuve par provocation après administration du médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Dans la mesure du possible, les conditions dans lesquelles la provocation est réalisée doivent refléter les conditions d'infection naturelles. Il convient de fournir des précisions sur la souche utilisée pour la provocation et sur sa pertinence.
- 2) Pour les vaccins vivants, le produit utilisé pour les essais d'efficacité doit provenir d'un lot ou de lots contenant le titre minimal ou la teneur minimale. Pour les autres produits, il convient d'utiliser des produits provenant de lots contenant la teneur active ou l'activité minimale prévue à la fin de la période de validité, sauf justification contraire.
- 3) Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament vétérinaire immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.
- 4) Pour toute étude préclinique, il convient de présenter:
 - a) un résumé;

▼ **M2**

▼ **M1**

- c) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
- d) un protocole expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le schéma et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
- e) pour les animaux témoins, il convient de préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- f) pour les animaux traités, le cas échéant, il convient de préciser s'ils ont reçu le médicament d'essai ou un autre médicament autorisé dans l'Union;
- g) tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données individuelles doivent être présentées sous forme de tableau. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
- h) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- i) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- j) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
- k) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- l) toutes précisions sur les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), dont l'administration a été nécessaire au cours de l'étude;
- m) toute autre observation et tout autre écart par rapport au protocole, ainsi que les incidences possibles sur les résultats;
- n) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

IIIb.4C. Essais cliniques

- 1) Sauf justification contraire, il convient de compléter les résultats des études précliniques par des données issues d'essais sur le terrain, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes essais sur le terrain.
- 2) Lorsque les études précliniques ne permettent pas de faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

▼ M1

- 3) Les renseignements concernant les essais sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif. Ils doivent comprendre les éléments suivants:
- a) un résumé;
 - b) une déclaration de conformité avec les bonnes pratiques cliniques;
 - c) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
 - d) le lieu et la date du traitement effectué, un code d'identification pouvant être relié au nom et à l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
 - e) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie et du mode d'administration, du plan et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;
 - f) pour les animaux témoins, il convient de préciser s'ils ont reçu un traitement placebo, un produit concurrent, ou aucun traitement;
 - g) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;
 - h) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans les aliments pour animaux;
 - i) tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts types); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;
 - j) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
 - k) toutes les observations cliniques et les résultats des essais, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les méthodes suivies ainsi que la signification des divers écarts observés doivent être indiquées;
 - l) les incidences sur les performances des animaux;
 - m) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
 - n) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
 - o) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

▼ **M1**

- p) toutes précisions concernant les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), administrés soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai ou durant la période d'observation; une description détaillée de toute interaction observée;
- q) toute autre observation et tout autre écart par rapport au protocole, ainsi que les incidences possibles sur les résultats;
- r) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

SECTION IV

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**IV.1. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires génériques**

IV.1.1. Les demandes fondées sur l'article 18 (médicaments vétérinaires génériques) contiennent les données visées dans les première et deuxième parties de la section II de la présente annexe. Si nécessaire, une évaluation des risques pour l'environnement doit être incluse en application de l'article 18, paragraphe 7. En outre, le dossier doit contenir des données démontrant que le produit a la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence, ainsi que des données montrant la bioéquivalence avec le médicament de référence ou donnant une explication des raisons pour lesquelles ces études n'ont pas été menées conformément aux lignes directrices établies. Toutes les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate doivent être considérées comme une même forme pharmaceutique.

Pour les médicaments vétérinaires biologiques (y compris immunologiques), l'approche générique type n'est en principe pas jugée appropriée, et une approche hybride doit être suivie (voir partie IV.2).

IV.1.2. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires génériques, les rapports critiques d'expert relatifs à l'innocuité et à l'efficacité doivent être spécifiquement axés sur les éléments suivants:

- a) les motifs pour invoquer la bioéquivalence;
- b) un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage), ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;
- c) une évaluation des études de bioéquivalence ou d'autres informations susceptibles de corroborer l'allégation de bioéquivalence conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence;
- d) toute donnée supplémentaire permettant de démontrer l'équivalence des propriétés d'innocuité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée;
- e) une étude de l'évaluation des risques pour la sécurité de l'utilisateur axée sur les différences entre les médicaments vétérinaires génériques et de référence (par exemple, la composition en excipients);
- f) une étude de l'évaluation des risques pour l'environnement, s'il y a lieu.

▼ **M1**

- IV.1.3. Pour les médicaments vétérinaires génériques contenant une substance antimicrobienne, il convient de fournir des informations sur le niveau de résistance, déterminé à partir de données bibliographiques.
- IV.1.4. Pour les médicaments vétérinaires génériques contenant une substance antiparasitaire, il convient de fournir des informations sur le niveau de résistance, déterminé à partir de données bibliographiques.
- IV.1.5. Pour les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il convient de fournir les données complémentaires suivantes:
- a) la preuve de l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées;
 - b) la preuve de la tolérance de l'animal de destination au site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées.
- IV.2. **Demandes relatives aux médicaments vétérinaires hybrides**
- IV.2.1. Les demandes fondées sur l'article 19 (médicaments vétérinaires hybrides) concernent des médicaments vétérinaires qui sont analogues à un médicament vétérinaire de référence mais qui ne remplissent pas les conditions prévues dans la définition du médicament vétérinaire générique.
- IV.2.2. Pour ces demandes, les informations suivantes doivent être fournies:
- a) toutes les données visées dans les première et deuxième parties des sections II ou III, selon qu'il convient, de la présente annexe;
 - b) pour les troisième et quatrième parties du dossier, les demandes hybrides peuvent se fonder en partie sur les résultats des études d'innocuité, de résidus et précliniques appropriées et sur les essais cliniques relatifs à un médicament vétérinaire de référence déjà autorisé, et en partie sur de nouvelles données. S'il y a lieu, les nouvelles données incluent une évaluation des risques pour la sécurité de l'utilisateur et une évaluation des risques pour l'environnement conformément à l'article 18, paragraphe 7. En outre, pour les produits pertinents (par exemple, les antimicrobiens et les antiparasitaires), le risque de développement d'une résistance doit être examiné s'il y a lieu.
- IV.2.3. Dans le cas des médicaments vétérinaires biologiques (y compris immunologiques), un examen complet de la comparabilité portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité doit être fourni.
- IV.2.4. Lorsqu'il est fait référence à des données provenant d'un autre médicament vétérinaire autorisé, une justification de l'utilisation et de la pertinence de ces données pour le nouveau produit doit être fournie.
- IV.2.5. L'étendue des nouvelles données requises à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité dépendra des caractéristiques propres au nouveau produit et de ses différences par rapport au médicament vétérinaire de référence, et sera déterminée au cas par cas. De nouvelles données précliniques et cliniques relatives au nouveau produit doivent être présentées pour tous les aspects pour lesquels le médicament vétérinaire de référence ne fournit pas l'appui nécessaire.
- IV.2.6. Si de nouvelles études sont menées sur des lots d'un médicament vétérinaire de référence autorisé dans un pays tiers, le demandeur démontre que le médicament vétérinaire de référence a été autorisé conformément à des exigences équivalentes à celles établies dans l'Union, et que ces exigences sont tellement similaires qu'elles pourraient se substituer les unes aux autres dans les études précliniques ou les essais cliniques.

▼ M1**IV.3. Demandes relatives aux médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives**

IV.3.1. Les demandes relatives aux médicaments contenant une association fixe de différentes substances actives qui ont déjà fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament vétérinaire dans l'EEE doivent être présentées conformément à l'article 20.

Les demandes relatives aux médicaments contenant une association fixe de substances actives et au moins une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée pour un médicament vétérinaire dans l'EEE doivent être présentées conformément à l'article 8.

IV.3.2. Pour les demandes présentées conformément à l'article 20, un dossier complet contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties doit être fourni.

IV.3.3. Une justification scientifique solide, fondée sur des principes thérapeutiques valables pour l'association de substances actives, y compris des données cliniques, et qui démontre la nécessité et la contribution de toutes les substances actives au moment du traitement, doit être fournie.

IV.3.4. De manière générale, toutes les données relatives l'innocuité et à l'efficacité doivent être fournies pour le médicament contenant une association fixe de substances actives, et les données d'innocuité et d'efficacité des différentes substances actives seules ne sont pas requises, excepté pour clarifier leurs propriétés pharmacologiques individuelles.

IV.3.5. Si le demandeur dispose de données suffisamment détaillées sur l'innocuité et l'efficacité d'une des substances actives connues, ces données peuvent être fournies afin d'éviter de devoir réaliser certaines études relatives à l'association fixe ou de présenter des informations pertinentes. Dans ce cas, l'éventuelle interaction entre les substances actives doit aussi être étudiée.

IV.3.6. Une évaluation de la sécurité de l'utilisateur, une évaluation des risques pour l'environnement, des études de déplétion des résidus et des études cliniques doivent être menées concernant le médicament contenant une association fixe de substances actives.

IV.3.7. À moins qu'une omission se justifie, une étude d'innocuité de la formulation finale chez l'animal de destination doit être fournie.

IV.4. Demandes fondées sur un consentement éclairé

IV.4.1. Les demandes fondées sur l'article 21 concernent des produits dont la composition, la forme pharmaceutique et le procédé de fabrication (y compris les matières de base et les matières premières, les paramètres de processus et les sites de fabrication) sont identiques à ceux de médicaments vétérinaires déjà autorisés.

IV.4.2. Les dossiers relatifs à ces demandes doivent uniquement inclure les données pour les parties 1A et 1B, telles que décrites à l'annexe I (points 1 à 6.4), pour autant que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire déjà autorisé ait consenti par écrit à ce que le demandeur fasse référence au contenu des parties 1C, 2, 3 et 4 du dossier relatif audit médicament. Dans ce cas, il n'est pas non plus nécessaire de fournir des rapports critiques d'expert sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité. Le demandeur joint la preuve du consentement écrit à sa demande.

IV.5. Demandes fondées sur des données bibliographiques

IV.5.1. Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un usage vétérinaire bien établi visé à l'article 22 et qui présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques énumérées ci-après s'appliquent.

▼ M1

- IV.5.2. Un dossier complet (contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties) doit être fourni. Le demandeur soumet les première et deuxième parties, telles que décrites dans la présente annexe. Pour les troisième et quatrième parties, une bibliographie scientifique détaillée ainsi que des informations démontrant le lien utile entre les références bibliographiques et le médicament vétérinaire doivent être fournies afin de couvrir l'innocuité et l'efficacité. Les données bibliographiques sont susceptibles de devoir être complétées par de la documentation propre au produit, par exemple, des évaluations de la sécurité de l'utilisateur et des risques pour l'environnement ou des données d'étude sur les résidus, afin de justifier les éventuels temps d'attente proposés.
- IV.5.3. Les règles particulières énoncées aux points IV.5.3.1 à IV.5.3.12 s'appliquent aux fins de démontrer l'usage vétérinaire bien établi.
- IV.5.3.1. Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage vétérinaire des composants d'un médicament vétérinaire est bien établi sont les suivants:
- a) la durée pendant laquelle une substance active a été régulièrement utilisée chez les espèces de destination en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées;
 - b) les aspects quantitatifs de l'usage de la ou des substances actives, en tenant compte de la mesure dans laquelle cette ou ces substances ont été utilisées en pratique, et de la couverture géographique de l'utilisation;
 - c) le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la ou des substances actives (reflété dans la littérature scientifique publiée);
 - d) la cohérence des évaluations scientifiques.
- IV.5.3.2. Des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances actives différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage vétérinaire d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament vétérinaire dans l'Union.
- IV.5.3.3. Par «usage vétérinaire», il ne faut pas uniquement entendre un usage en tant que médicament vétérinaire autorisé. Par «usage vétérinaire bien établi», il faut entendre l'usage à une fin thérapeutique bien définie chez les espèces de destination.
- IV.5.3.4. Si une substance dont l'usage est bien établi est proposée pour des indications thérapeutiques entièrement nouvelles, il ne suffit pas de faire référence à un usage vétérinaire bien établi. Des données supplémentaires sur la nouvelle indication thérapeutique, des essais d'innocuité et des études de résidus appropriés ainsi que des données précliniques et cliniques doivent être fournis et, dans ce cas, les demandes fondées sur l'article 21 ne sont pas possibles.
- IV.5.3.5. La documentation publiée présentée par le demandeur doit être accessible gratuitement au public, publiée par une source fiable, et de préférence avoir fait l'objet d'un examen par des pairs.
- IV.5.3.6. La documentation doit être suffisamment détaillée pour permettre une évaluation indépendante.

▼ M1

- IV.5.3.7. La documentation doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'innocuité et/ou de l'efficacité du produit pour l'indication proposée chez l'espèce de destination, en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées. Elle doit comprendre une étude de la littérature correspondante ou y faire référence, et tenir compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et de la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives.
- IV.5.3.8. Tous les documents, tant favorables que défavorables, doivent être communiqués. En ce qui concerne les dispositions relatives à l'usage vétérinaire bien établi, il est en particulier nécessaire de préciser que les références bibliographiques d'autres sources probantes (études de postcommercialisation, études épidémiologiques, etc.), et non pas uniquement les données relatives aux essais et contrôles, peuvent constituer des preuves valables de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit, pour autant que le demandeur explique et justifie l'utilisation de ces sources d'information.
- IV.5.3.9. Les rapports d'évaluation publics ou les résumés au titre de la liberté de l'information ne peuvent être considérés comme des sources d'information suffisantes, à l'exception du rapport publié par l'Agence à la suite de l'évaluation d'une demande de fixation de limites maximales de résidus, qui peut opportunément être considéré comme de la littérature scientifique, en particulier pour les essais d'innocuité.
- IV.5.3.10. Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et d'expliquer pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable d'innocuité et/ou d'efficacité peut être garanti même en l'absence de certaines informations.
- IV.5.3.11. Les rapports critiques d'expert concernant l'innocuité et l'efficacité doivent expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il convient de juger si le produit étudié dans la bibliographie peut être rattaché de manière satisfaisante ou scientifique au produit pour lequel la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite en dépit des différences existantes.
- IV.5.3.12. L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.
- IV.6. Demandes concernant des marchés limités**
- IV.6.1. Une autorisation de mise sur le marché peut être octroyée pour un marché limité en l'absence de données d'innocuité et/ou d'efficacité complètes lorsque, conformément à l'article 23, le demandeur démontre que le produit est destiné à être utilisé sur un marché limité et que le bénéfice que représente la disponibilité du nouveau produit l'emporte sur le risque associé à l'omission de certaines données d'innocuité ou d'efficacité requises par la présente annexe.
- IV.6.2. Pour ces demandes, le demandeur soumet les première et deuxième parties telles que décrites dans la présente annexe.
- IV.6.3. Pour les troisième et quatrième parties, certaines des données d'innocuité et d'efficacité requises par la présente annexe peuvent être omises. Quant à la mesure dans laquelle les données d'innocuité et d'efficacité peuvent être omises, les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence doivent être prises en considération.

▼ M1

- IV.7. Demandes dans des circonstances exceptionnelles**
- IV.7.1. Dans des circonstances exceptionnelles liées à la santé animale ou publique, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire peut être octroyée au titre de l'article 25, sous réserve de certaines obligations, conditions et/ou restrictions particulières.
- IV.7.2. Pour ces demandes, le demandeur doit présenter la première partie telle que décrite dans la présente annexe, ainsi qu'une justification de la raison pour laquelle le bénéfice que représente la disponibilité immédiate sur le marché du médicament vétérinaire concerné l'emporte sur les risques inhérents au fait que certains documents relatifs à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité n'ont pas été fournis.
- IV.7.3. Pour les deuxième, troisième et quatrième parties, les données de qualité, d'innocuité ou d'efficacité requises par la présente annexe peuvent être omises, si le demandeur explique pourquoi ces données ne peuvent être fournies au moment du dépôt du dossier. Aux fins de déterminer les exigences essentielles relatives à ces demandes, les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence doivent être prises en considération.
- IV.7.4. Des études postérieures à l'autorisation sont susceptibles d'être requises au titre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Elles doivent être conçues, menées, analysées et présentées conformément aux principes généraux applicables aux essais de qualité, d'innocuité et d'efficacité énoncés dans la présente annexe et aux documents d'orientation pertinents, comme il convient en fonction du sujet de l'étude.

SECTION V

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS

La présente section établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments vétérinaires identifiés de par la substance active qu'ils contiennent.

- V.1. Médicaments vétérinaires de thérapie innovante**
- V.1.1. Exigences générales**
- V.1.1.1. Selon la substance active et le mode d'action, un médicament vétérinaire de thérapie innovante peut relever d'une des trois catégories de produits suivantes:
- a) médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires biologiques;
 - b) médicaments vétérinaires biologiques autres que les médicaments vétérinaires immunologiques;
 - c) médicaments vétérinaires immunologiques.
- V.1.1.2. De manière générale, les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires de thérapie innovante, tels que définis à l'article 4, paragraphe 43, suivent les exigences en matière de format et de données décrites à la section II ou III de la présente annexe, selon la catégorie à laquelle la thérapie innovante appartient. Un dossier complet contenant les première, deuxième, troisième et quatrième parties doit normalement être fourni conformément aux exigences décrites à la section II ou III et dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. Les écarts par rapport aux exigences de la présente annexe sont possibles dès lors qu'ils sont justifiés. Le cas échéant et compte tenu des particularités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires peuvent s'avérer pertinentes pour certains types de produits.

▼ **M1**

- V.1.1.3. Les procédés de fabrication des médicaments vétérinaires de thérapie innovante doivent être conformes aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF), adaptées s'il y a lieu pour tenir compte de la nature particulière de ces produits. Des lignes directrices propres aux médicaments vétérinaires de thérapie innovante doivent être établies afin de refléter la nature particulière de leur procédé de fabrication.
- V.1.1.4. Selon la nature particulière d'un médicament de thérapie innovante, l'utilisation du produit peut être associée à des risques particuliers, qui doivent être recensés à l'aide d'une méthode de profilage des risques afin de mettre en évidence ceux inhérents au produit particulier et les facteurs de risque qui y contribuent. Dans ce contexte, les risques seraient les éventuels effets défavorables susceptibles d'être attribués à l'utilisation du médicament de thérapie innovante qui sont préoccupants pour la population cible et/ou l'utilisateur, le consommateur, et/ou l'environnement. L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Les facteurs de risque qui peuvent être envisagés comprennent l'origine de la matière première (cellules, etc.), le mode d'action chez l'animal (prolifération, induction d'une réponse immunitaire, permanence dans l'organisme, etc.), le niveau de manipulation cellulaire (par exemple, le procédé de fabrication), l'association de la substance active avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la capacité de répllication des virus ou des micro-organismes utilisés in vivo, le niveau d'intégration des séquences d'acides nucléiques ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité, les effets hors cible, et le mode d'administration ou d'utilisation.
- V.1.1.5. Sur la base de l'évaluation des informations sur les risques et les facteurs de risque recensés, un profil de chaque risque associé à un produit doit être établi et peut être utilisé pour déterminer et justifier la manière dont l'ensemble de données fourni donne les garanties nécessaires en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité et étaye adéquatement une demande d'autorisation de mise sur le marché, en particulier en ce qui concerne les aspects des médicaments de thérapie innovante qui vont au-delà des connaissances actuelles.
- V.1.1.6. Pour combler les lacunes dans les données et dissiper les incertitudes au moment de l'autorisation du produit, des mesures ou des études postérieures à l'autorisation peuvent être envisagées au cas par cas. Afin de détecter les signes précoces ou plus tardifs de réactions indésirables, de prévenir les conséquences cliniques de telles réactions et de garantir un traitement en temps utile, et d'obtenir des informations sur l'innocuité et l'efficacité à long terme des médicaments vétérinaires de thérapie innovante, un plan de gestion des risques doit détailler les mesures prévues pour garantir un tel suivi.
- V.1.1.7. Pour tout médicament de thérapie innovante, en particulier ceux considérés comme un domaine émergent de la médecine vétérinaire, il est recommandé de demander conseil à l'Agence en temps utile avant le dépôt du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché afin de classer le produit, de déterminer la structure de dossier applicable et de recevoir des informations pertinentes concernant les données supplémentaires qui pourraient être nécessaires pour démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité.
- V.1.2. **Exigences en matière de qualité**
- V.1.2.1. De manière générale, il y a lieu de fournir la description de la composition, du mode de fabrication, de la constance de la production, des contrôles des matières premières, des contrôles effectués au cours du processus de fabrication, de l'essai du produit fini, y compris l'essai d'activité ou la quantification de la substance active, et des données de stabilité.

▼ M1

- V.1.2.2. Les exigences en matière de données concernant la fabrication et les essais des médicaments vétérinaires de thérapie innovante d'origine biologique et classés comme produits biologiques ou comme produits immunologiques doivent en général correspondre à celles applicables aux médicaments biologiques ou immunologiques (telles que décrites à la section III de la présente annexe), y compris la nécessité d'un essai d'activité pertinent. Il peut exister des cas où des exigences supplémentaires s'appliquent, par exemple, des constructions cellulaires ou génétiques vectorielles.
- V.1.2.3. Pour les médicaments vétérinaires de thérapie innovante fabriqués par synthèse chimique, les exigences en matière de données relatives aux médicaments vétérinaires autres que les produits biologiques (telles que décrites à la section II de la présente annexe) sont généralement applicables. Il peut exister des cas où des exigences supplémentaires s'appliquent, par exemple, l'exigence d'un essai d'activité adapté.
- V.1.3. **Exigences en matière d'innocuité**
- V.1.3.1. Selon la nature du produit et l'usage auquel il est destiné, d'autres données permettant d'évaluer l'innocuité pour l'animal de destination, l'utilisateur, le consommateur ou l'environnement pourraient être pertinentes, tel que déterminé par une analyse des risques dans chaque cas.
- V.1.3.2. Les exigences de la directive 2001/18/CE doivent être prises en considération lorsque l'animal traité lui-même pourrait devenir un organisme génétiquement modifié. Si la directive 2001/18/CE s'applique aux produits finis qui contiennent des organismes génétiquement modifiés, elle demeure toutefois le meilleur guide technique actuellement disponible pour répertorier les données nécessaires. Le taux d'intégration de l'ADN dans les cellules germinales (donc transmissibles à la descendance) ou la transmission potentielle des cellules génétiquement modifiées à la descendance constituent notamment un problème majeur. Il y a aussi lieu de noter que ce problème n'est pas tout à fait le même selon qu'il s'agisse d'animaux de compagnie ou d'animaux producteurs d'aliments (consommation humaine de produits contenant des organismes génétiquement modifiés).
- V.1.3.3. Pour les substances destinées à être intégrées dans le génome ou à le modifier, des essais adéquats doivent être effectués afin d'évaluer le risque de modifications hors cible et/ou de mutagenèse insertionnelle.
- V.1.4. **Exigences en matière d'efficacité**
- V.1.4.1. Les exigences en matière de données d'efficacité diffèrent essentiellement en fonction des indications d'utilisation prévues chez les espèces de destination. Selon la catégorisation du médicament vétérinaire de thérapie innovante et l'utilisation prévue chez les espèces de destination, les exigences en matière d'efficacité énoncées aux sections II ou III peuvent être applicables pour un médicament vétérinaire de thérapie innovante.
- V.1.4.2. Les indications revendiquées doivent être étayées par des données appropriées chez les espèces de destination.
- V.1.5. **Exigences particulières en matière de données propres à certains types de médicaments de thérapie innovante**
- V.1.5.1. **Principes**
- V.1.5.1.1. Compte tenu des particularités des médicaments de thérapie innovante, des exigences particulières sont susceptibles de venir s'ajouter aux exigences types pour l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

▼ M1

V.1.5.1.2. Les sections suivantes insistent sur les exigences particulières à prendre en considération pour certains types de médicaments de thérapie innovante. Ces exigences particulières établies pour certains types de médicaments de thérapie innovante constituent une liste non exhaustive d'exigences susceptibles de devoir être adaptées au produit en question au cas par cas et sur la base d'une analyse des risques.

V.1.5.1.3. Dans tous les cas, et en particulier pour les thérapies innovantes qui sont considérées comme émergentes dans le domaine de la médecine vétérinaire, les demandeurs devront tenir compte de l'état actuel des connaissances vétérinaires et des lignes directrices scientifiques publiées par l'Agence et par la Commission, conformément à la section I de la présente annexe.

V.1.5.2. Médicaments vétérinaires de thérapie génique

V.1.5.2.1. Les médicaments de thérapie génique sont des médicaments vétérinaires biologiques contenant une substance active qui contient un acide nucléique recombinant ou consistent en un tel acide nucléique, utilisés chez des animaux ou administrés à ceux-ci en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou effacer une séquence génétique. Leur effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'ils contiennent ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

V.1.5.2.2. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:

- a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières premières utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;
- b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;
- c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les sections pertinentes du dossier, notamment les virus contaminants compétents pour la répllication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;
- d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de conservation du produit;
- e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées. Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire et les produits d'ingénierie tissulaire doivent s'appliquer;

▼ **M1**

- f) les insertions hors cible (qui entraînent, par exemple, des tumeurs/ cancers ou des dysfonctions métaboliques), la mutagenèse insertionnelle et la génotoxicité (insertion d'éléments génétiques et expression de protéines modificatrices de l'ADN en tant que médiateurs d'effets secondaires génotoxiques) chez les espèces de destination doivent être examinées;
- g) des études de transmission de lignée germinale doivent être fournies, sauf justification contraire.

V.1.5.3. Médicaments vétérinaires de médecine régénérative, d'ingénierie tissulaire et de thérapie cellulaire

V.1.5.3.1. La médecine régénérative est considérée comme englobant une large gamme de produits et de thérapies qui ont pour finalité générale de rétablir des fonctions. Cette médecine inclut les thérapies cellulaires qui elles-mêmes comprennent les produits d'ingénierie tissulaire.

V.1.5.3.2. Les médicaments vétérinaires de thérapie cellulaire sont des médicaments vétérinaires biologiques qui contiennent des cellules ou des tissus, ou consistent en des cellules ou des tissus, qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de leur nature ou de leur fonction de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles pertinentes pour l'usage clinique prévu ont été altérées, ou des cellules ou des tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ils sont présentés comme ayant des propriétés pour les animaux ou sont utilisés sur ou administrés à des animaux en vue de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de leurs cellules ou de leurs tissus, ou de régénérer, réparer ou remplacer un tissu.

V.1.5.3.3. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:

- a) il y a lieu de fournir des informations sommaires sur l'obtention et l'essai des tissus et cellules d'origine animale utilisés comme matières premières. Si des cellules ou des tissus non sains sont utilisés comme matières premières, leur utilisation doit être justifiée;
- b) la variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus d'origine animale doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, de l'élaboration d'essais ainsi que de la définition des spécifications et de la stabilité;
- c) pour la modification génétique des cellules, les exigences techniques spécifiées pour les médicaments de thérapie génique s'appliquent;
- d) des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents étrangers et contaminants cellulaires, par exemple), de viabilité, d'activité, de caryologie, de tumorigénicité et d'adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée;
- e) l'incidence et les interactions des composants susceptibles d'interagir (directement ou en raison d'une dégradation ou du métabolisme) avec les substances actives doivent être étudiées;

▼ **M1**

f) lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurale et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules.

V.1.5.4. Médicament vétérinaire expressément conçu pour la phagothérapie

V.1.5.4.1. Les bactériophages sont des virus qui dépendent d'hôtes bactériens pour proliférer et qui agissent très spécifiquement sur certaines souches bactériennes. La phagothérapie peut, par exemple, être utilisée en remplacement des antibiotiques. De manière générale, les bactériophages consistent en un génome, composé d'ADN ou d'ARN simple ou double brin, encapsulé dans une capsidie protéique. En raison de la diversité des cibles auxquelles le traitement est destiné et de la spécificité des bactériophages, il conviendra de choisir la souche bactériophage adéquate contre la souche bactérienne à l'origine de la maladie au cas par cas pour le foyer de la maladie.

V.1.5.4.2. La qualité et la quantité des bactériophages à utiliser dans le produit fini sont normalement variables. Par conséquent, une composition qualitative et quantitative fixe des bactériophages ne constituera pas une situation habituelle, les phages devant être adaptés en permanence. Partant, un stock de semences de bactériophages doit être constitué et conservé (comparable à une approche multisouches).

V.1.5.4.3. Les bactériophages ainsi que les bactéries hôtes/la banque de cellules primaires pour la fabrication doivent de préférence être produits sur la base d'un système de semences primaires. Il y a lieu de confirmer que le bactériophage utilisé est lytique.

V.1.5.4.4. L'absence de gène(s) de résistance et l'absence de gènes codant pour les facteurs de virulence doivent être montrées sur toutes les semences primaires.

V.1.5.4.5. L'indication doit s'appliquer au traitement prophylactique, métaphylactique et/ou thérapeutique d'une ou plusieurs infections ou maladies infectieuses spécifiques. L'efficacité du traitement est liée à l'activité lytique des phages, qui confère une activité bactéricide aux bactériophages s'attaquant spécifiquement aux souches bactériennes concernées.

V.1.5.4.6. Pour les phages génétiquement modifiés, la modification génétique doit être décrite.

V.1.5.5. Médicaments vétérinaires issus des nanotechnologies

V.1.5.5.1. Les nanotechnologies sont principalement vues comme des technologies visant à générer des porteurs pour des substances synthétisées chimiquement, mais il peut aussi s'agir de porteurs pour des substances biologiques. L'utilisation de nanoparticules peut être un moyen de contrôler l'administration des substances à faible solubilité ou des composés toxiques.

V.1.5.5.2. La «nanotechnologie» correspond à la conception, à la caractérisation et à la production de nanomatériaux en contrôlant la forme et la taille à l'échelle nanométrique (jusqu'à 100 nm environ).

V.1.5.5.3. Les «nanoparticules» sont considérées comme ayant deux dimensions ou plus à l'échelle nanométrique.

V.1.5.5.4. Dans le domaine vétérinaire, les nanoparticules destinées au système d'administration de médicaments sont pertinentes en tant que «produits issus des nanotechnologies»: les nanoparticules sont conjuguées à des substances afin de modifier les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Les médicaments à ARNm sont quant à eux encapsulés dans des systèmes d'administration à base de nanoparticules.

▼ M1

V.1.5.5.5. Outre les exigences en matière de données de qualité énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:

- a) la répartition des particules par taille doit être déterminée;
- b) un essai *in vitro* adéquat de leur fonction et de leur capacité d'administration possible (si elles sont utilisées comme système d'administration de médicaments) doit être utilisé.

V.1.5.5.6. En ce qui concerne l'innocuité, les types de risques qui sont introduits par le recours à des nanoparticules pour l'administration de médicaments peuvent aller au-delà des risques conventionnels imposés par les substances chimiques dans les matrices d'administration classiques. Les aspects suivants doivent donc être pris en considération en ce qui concerne l'innocuité:

- a) les nanoparticules pour l'administration de médicaments sont susceptibles d'influencer la toxicité du médicament. La toxicité de la substance active est capitale pour le médicament, mais la toxicité des nanoparticules pour l'administration du médicament doit aussi être prise en considération, car elles peuvent introduire des risques spécifiques (agglomérats, cytotoxicité), véhiculer des impuretés par adsorption, générer des matières toxiques par dégradation ou solubilisation, ou être transférées à travers une barrière physiologique (membranes hémato-encéphalique, fœto-placentaire, cellulaire et nucléaire, etc.). Dans ce contexte:
 - i) lorsque des barrières physiologiques sont franchies, l'incidence des nanoparticules pour l'administration de médicaments doit être étudiée sur le ou les organes correspondants,
 - ii) l'incidence des agglomérats doit être étudiée dans les différents organes cibles, en particulier le risque d'embolie dans les plus petits vaisseaux sanguins,
 - iii) les problèmes d'innocuité des nanoparticules pour l'administration de médicaments peuvent être liés à un effet cumulatif, à un profil de dégradation ou à la persistance dans l'organisme avec des effets négatifs sur les fonctions des organes ciblés,
 - iv) les problèmes d'innocuité peuvent aussi être perçus au niveau cellulaire. Les cellules peuvent ne pas toujours être en mesure d'éliminer les nanoparticules véhiculées à travers la membrane cellulaire, entraînant une cytotoxicité, en particulier par l'induction d'un stress oxydatif. Les essais toxicologiques à effectuer doivent permettre d'évaluer cette cytotoxicité et les aspects connexes, tels que la génération de radicaux libres toxiques et la biopersistance;
- b) le profil toxicologique des substances actives contenues dans les nanoparticules pour l'administration de médicaments peut varier, car elles peuvent être réparties différemment dans les divers organes internes (solubilité différente dans les matrices biologiques) ou peuvent inopinément franchir diverses barrières biologiques dans l'organisme, telles que la barrière encéphalique;
- c) les effets secondaires liés aux substances actives peuvent être exacerbés lorsqu'elles sont administrées par des nanoparticules;

▼ **M1**

- d) des problèmes de sécurité immunologique tels que l'immunotoxicité (dommage direct aux cellules immunitaires), l'immunostimulation, l'immunosuppression et l'immunomodulation (activation du complément, inflammation, activation de l'immunité innée ou adaptative) ont déjà été recensés pour les nanoparticules;
- e) la capacité des nanoparticules à créer des réactions inflammatoires ou allergiques doit être prise en considération. La capacité de pénétrer dans la circulation sanguine et d'entraîner des réactions inflammatoires peut entraîner une coagulation intravasculaire disséminée ou une fibrinolyse avec d'autres conséquences telles qu'une thrombose. L'hémocompatibilité des nanoparticules doit donc être vérifiée.

V.1.5.6. Produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN

- V.1.5.6.1. Les produits de thérapie par ARN antisens et par interférence ARN peuvent être générés par synthèse ou par des techniques recombinantes.
- V.1.5.6.2. L'ARN antisens est un ARN simple brin qui est complémentaire d'un ARN messager codant une protéine avec lequel il s'hybride, bloquant ainsi sa traduction en protéine.
- V.1.5.6.3. L'interférence ARN est un processus biologique dans lequel les molécules d'ARN inhibent l'expression ou la traduction de gènes en neutralisant les molécules d'ARNm cibles.
- V.1.5.6.4. Outre les exigences en matière de données énoncées à la section II ou III, les exigences suivantes s'appliquent:
 - a) la quantité minimale de segments d'ARN par volume et la confirmation que les segments d'ARN présentent la séquence correcte doivent être établies dans le cadre des contrôles du produit fini;
 - b) pour certains produits de thérapie par ARN antisens relevant de la section II de la présente annexe, un bioessai d'activité peut s'avérer nécessaire pour leur essai de libération;
 - c) les études de stabilité doivent inclure un essai de suivi du taux de dégradation des segments d'ARN dans le temps;
 - d) pour les produits de thérapie par ARN antisens, les éventuels effets nocifs dus à la liaison sur cible ou hors cible doivent être examinés, ainsi que les éventuels effets nocifs non antisens dus, par exemple, à l'accumulation, aux réponses pro-inflammatoires et à la liaison aptamérique;
 - e) pour les produits de thérapie par interférence ARN, les éventuels effets nocifs de l'interférence hors cible (dus au brin d'ARN positif) doivent être examinés, ainsi que la possibilité de franchir la barrière hémato-encéphalique et de provoquer des troubles du système nerveux central;
 - f) pour les produits de thérapie par ARN antisens et de thérapie par interférence ARN destinés à la thérapie génique, les exigences relatives aux médicaments vétérinaires de thérapie génique doivent être prises en considération.

▼ **M1****V.2. Dossier permanent de l'antigène vaccinant**

Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques et par dérogation à la section IIIb, partie 2, le concept de dossier permanent de l'antigène vaccinant est introduit.

V.2.1. Principes

V.2.1.1. Aux fins de la présente annexe, on entend par dossier permanent de l'antigène vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin qui contient toutes les informations pertinentes concernant la qualité de chacune des substances actives composant le médicament vétérinaire. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présentés par le même demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

V.2.1.2. L'utilisation d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant est facultative. Pour les vaccins combinés, le ou les antigènes vaccinaux qui doivent figurer dans le ou les dossiers permanents de l'antigène vaccinant doivent être précisés et un dossier permanent de l'antigène vaccinant distinct est requis pour chacun d'entre eux.

V.2.1.3. La présentation et l'approbation du dossier permanent de l'antigène vaccinant doivent être conformes aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

V.2.2. Contenu

Le dossier permanent de l'antigène vaccinant doit contenir les informations décrites aux parties V.2.2.1 à V.2.3.3 des sections pertinentes de la première partie (Résumé du dossier) et de la deuxième partie (Documentation sur la qualité), tel qu'énoncé dans la section IIIb de la présente annexe:

V.2.2.1. Résumé du dossier (première partie)

Le nom et l'adresse du ou des fabricants et du ou des sites jouant un rôle dans les différentes étapes de la fabrication et du contrôle de la substance active, accompagnés de copies des autorisations de fabrication correspondantes, doivent être fournis.

V.2.2.2. Compositions qualitative et quantitative des composants (partie 2.A)

Le nom complet et exact de la substance active (par exemple la souche du virus ou de la bactérie, ou l'antigène) doit être fourni, tel qu'il est mentionné dans tout produit fini. Des informations sur le développement de produit en rapport avec la substance active doivent être fournies.

V.2.2.3. Description du mode de fabrication (partie 2.B)

La description du mode de fabrication de la substance active doit être fournie, y compris la validation des étapes de production clés et la justification, s'il y a lieu, de tout stockage intermédiaire proposé. Pour les vaccins inactivés, il convient de fournir les données relatives à l'inactivation de la substance active, y compris la validation du processus d'inactivation.

V.2.2.4. Production et contrôle des matières premières (partie 2.C)

V.2.2.4.1. Les exigences types décrites dans la section IIIb.2C et pertinentes pour la substance active s'appliquent.

V.2.2.4.2. Des informations sur la substance active (par exemple, la souche du virus/de la bactérie), le ou les substrats (cellules, milieu de culture) et l'ensemble des matières de base (pharmacopée ou non, biologiques ou non) utilisés dans la production de la substance active doivent être fournis.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les processus mis en œuvre et les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés.

V.2.2.4.4. Une évaluation des risques d'EST et d'agents étrangers doit être fournie s'il y a lieu. Il est à noter que les espèces de destination retenues pour les produits finis faisant référence au dossier permanent de l'antigène vaccinant doivent être prises en considération dans l'évaluation des risques d'EST et d'agents étrangers. Des avertissements ou des restrictions d'utilisation peuvent être mis en place au niveau du dossier permanent de l'antigène vaccinant en fonction des informations présentées. Ils peuvent être assouplis pendant l'analyse des risques au niveau du produit fini.

V.2.2.4.5. Si la substance active est obtenue par des techniques recombinantes, toutes les données pertinentes correspondantes sur le virus/la bactérie génétiquement modifié(e) doivent être fournies.

V.2.2.5. Contrôles en cours de fabrication (partie 2.D)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2D s'appliquent pour les contrôles effectués au cours de la fabrication de la substance active, y compris les validations des contrôles essentiels et, le cas échéant, de tout stockage intermédiaire proposé (avant le mélange).

V.2.2.6. Constance entre les lots (partie 2.F)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2F s'appliquent à la démonstration de la constance dans la fabrication de l'antigène.

V.2.2.7. Stabilité (partie 2.G)

Les exigences types décrites dans la section IIIb.2G en vue de démontrer la stabilité de l'antigène et, s'il y a lieu, tout stockage intermédiaire s'appliquent.

V.2.3. Évaluation et certification

V.2.3.1. Pour les vaccins contenant un ou plusieurs nouveaux antigènes vaccinaux pour lesquels il n'existe pas de dossier permanent de l'antigène vaccinant, le demandeur doit présenter à l'Agence un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché complet incluant tous les dossiers permanents des antigènes vaccinaux correspondant à chaque antigène vaccinant pour lequel l'utilisation d'un tel dossier est prévue. L'Agence procède à une évaluation scientifique et technique de chaque dossier permanent de l'antigène vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour chaque dossier permanent de l'antigène vaccinant. Ce certificat est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute l'Union.

V.2.3.2. La partie V.2.3.1 s'applique également à tous les vaccins qui consistent en une combinaison inédite d'antigènes vaccinaux, qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinaux fassent partie ou non de vaccins déjà autorisés dans l'Union.

V.2.3.3. Les modifications du contenu d'un dossier permanent de l'antigène vaccinant pour un vaccin autorisé dans l'Union doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique et technique de la part de l'Agence. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour le dossier permanent de l'antigène vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union.

▼ **M1****V.3. Dossier multisouches**

- V.3.1. Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques et par dérogation aux dispositions de la section IIIb, partie 2, le concept d'utilisation de dossier multisouches est introduit.
- V.3.2. On entend par dossier multisouches un dossier unique contenant les données pertinentes nécessaires à une évaluation scientifique unique et approfondie des différentes possibilités de souches/d'associations de souches, en vue de permettre l'autorisation de vaccins inactivés contre des virus ou des bactéries présentant une variabilité antigénique pour lesquels une modification rapide ou fréquente de la composition des formulations vaccinales est nécessaire pour garantir l'efficacité au regard de la situation épidémiologique sur le terrain. En fonction de la situation épidémiologique de l'endroit où il est prévu d'utiliser le vaccin, un certain nombre de souches, parmi celles figurant dans le dossier, peuvent être sélectionnées pour formuler un produit final.
- V.3.3. Chaque dossier multisouches est applicable à une seule espèce de virus, un seul genre de bactérie ou un seul vecteur d'une maladie donnée; les mélanges entre plusieurs virus appartenant à différentes familles, différents genres ou différentes espèces, ou entre différentes bactéries appartenant à différentes familles ou différents genres ne peuvent pas être approuvés dans le contexte d'un dossier multisouches.
- V.3.4. Pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier multisouches dans les cas où il n'existe pas encore de vaccin multisouches autorisé pour un virus/une bactérie/une maladie donné(e), l'admissibilité de la démarche par dossier multisouches doit être confirmée par l'Agence avant le dépôt de la demande.
- V.3.5. Le dépôt des dossiers multisouches doit être conforme aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

V.4. Technologies de plateformes vaccinales**V.4.1. Principes**

- V.4.1.1. Les technologies de plateformes vaccinales sont une collection de technologies qui ont en commun d'utiliser un porteur ou un vecteur «de base» qui est modifié à l'aide d'un antigène ou d'un ensemble d'antigènes différent pour chaque vaccin dérivé de la plateforme. Il s'agit, entre autres, de plateformes à base de protéines (particules pseudovirales), de plateformes de vaccins à ADN, de plateformes à base d'ARNm, de vaccins à réplicons (ARN autoreproducteur) et de vaccins à vecteurs viraux et bactériens.
- V.4.1.2. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires immunologiques fabriqués sur la base de technologies de plateformes vaccinales sont considérées comme admissibles aux exigences réduites en matière de données. Un dossier complet est requis pour le premier produit d'un fabricant fondé sur une technologie de plateforme donnée pour des espèces de destination données. Au moment du dépôt du premier dossier (complet) fondé sur la technologie de plateforme, le demandeur peut présenter, en parallèle, un «dossier permanent de la technologie de plateforme» comprenant toutes les données relatives à la plateforme pour lesquelles il existe une certitude scientifique raisonnable qu'elles demeureront inchangées quels que soient les antigènes/gènes d'intérêt ajoutés à la plateforme. La nature des données à inclure dans le dossier permanent de la technologie de plateforme dépendra du type de plateforme.
- V.4.1.3. Une fois qu'un dossier permanent de la technologie de plateforme est certifié, le certificat peut être utilisé pour satisfaire aux exigences en matière de données dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché ultérieures fondées sur la même plateforme et concernant les mêmes espèces de destination.

▼ M1V.4.2. **Évaluation et certification**

V.4.2.1. Le dépôt des dossiers permanents de la technologie de plateforme doit être conforme aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence. L'Agence procède à une évaluation scientifique et technique de chaque dossier permanent de la technologie de plateforme. Une évaluation positive donne lieu, pour chaque dossier permanent de la technologie de plateforme, à la délivrance d'un certificat de conformité avec la législation de l'Union, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute l'Union.

V.4.2.2. Les modifications du contenu d'un dossier permanent de la technologie de plateforme pour un vaccin autorisé dans l'Union doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique et technique de la part de l'Agence.

V.4.2.3. En cas d'évaluation positive, l'Agence délivre un certificat de conformité avec la législation de l'Union pour le dossier permanent de la technologie de plateforme.

V.5. **Médicaments vétérinaires homéopathiques autorisés**V.5.1. **Qualité (deuxième partie)**

Les dispositions de la deuxième partie de la partie II.2, s'appliquent aux documents relatifs à l'autorisation des médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 85, paragraphe 2, avec les modifications suivantes.

V.5.2. **Terminologie**

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre.

V.5.3. **Contrôle des matières premières**

Les renseignements et les documents relatifs aux matières premières, c'est-à-dire toutes les matières utilisées, y compris les matières de base et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le médicament vétérinaire homéopathique fini autorisé, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières premières et à toutes les matières de base ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit homéopathique fini. Lorsqu'un composant toxique est présent, il y a lieu de le contrôler si possible dans la dilution finale. Si cette opération n'est pas possible en raison de la dilution importante, le composant toxique doit normalement être contrôlé à un stade antérieur. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières premières jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des étapes de dilution ont lieu, elles doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

▼ M1**V.5.4. Contrôles du produit fini**

Les exigences générales de qualité s'appliquent aux médicaments vétérinaires homéopathiques finis. Toute exception doit être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxicologique devront être réalisés. S'il est justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants susceptibles d'avoir un effet toxicologique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

V.5.5. Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/dynamisations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

V.5.6. Documentation sur l'innocuité (troisième partie)

La troisième partie s'applique aux médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 4, paragraphe 10, du présent règlement avec la spécification suivante, sans préjudice des dispositions du règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission ⁽⁷⁾ relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu d'expliquer, par exemple, pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable d'innocuité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.

⁽⁷⁾ Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (JO L 15 du 20.1.2010, p. 1).



ANNEXE III

**LISTE DES OBLIGATIONS VISÉES À L'ARTICLE 136,
PARAGRAPHE 1**

1. L'obligation, en tant que demandeur, de fournir des informations et documents exacts, conformément à l'article 6, paragraphe 4.
2. L'obligation de fournir, dans une demande présentée conformément à l'article 62, les données visées au paragraphe 2, point b), dudit article.
3. L'obligation de respecter les conditions visées aux articles 23 et 25.
4. L'obligation de respecter les conditions figurant dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire, conformément à l'article 36, paragraphe 1.
5. L'obligation d'introduire toute modification nécessaire dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché pour tenir compte des progrès techniques et scientifiques et pour que les médicaments vétérinaires puissent être fabriqués et contrôlés selon des méthodes scientifiques généralement acceptées, comme prévu à l'article 58, paragraphe 3.
6. L'obligation de maintenir à jour le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage d'après les connaissances scientifiques les plus récentes, conformément à l'article 58, paragraphe 4.
7. L'obligation d'enregistrer dans la base de données sur les médicaments vétérinaires les dates auxquelles leurs médicaments vétérinaires autorisés sont mis sur le marché et des informations sur la disponibilité de chaque médicament vétérinaire dans chaque État membre approprié et, le cas échéant, les dates de toute suspension ou de tout retrait des autorisations de mise sur le marché concernées, ainsi que des données concernant le volume des ventes du médicament, conformément à l'article 58, paragraphes 6 et 11, respectivement.
8. L'obligation de fournir dans le délai imparti, à la demande d'une autorité compétente ou de l'Agence, toutes données prouvant que le rapport bénéfice/risque reste positif, comme prévu à l'article 58, paragraphe 9.
9. L'obligation de communiquer toute nouvelle information susceptible d'entraîner la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché, toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament vétérinaire est mis sur le marché, ou toute autre information qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques que présente le médicament, comme prévu à l'article 58, paragraphe 10.
10. L'obligation de mettre le médicament vétérinaire sur le marché conformément au contenu du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice figurant dans l'autorisation de mise sur le marché.
11. L'obligation d'enregistrer et de notifier les événements indésirables présumés concernant leurs médicaments vétérinaires, conformément à l'article 76, paragraphe 2.
12. L'obligation de collecter des données spécifiques de pharmacovigilance, en plus des données énumérées à l'article 73, paragraphe 2, et de procéder à des études de surveillance après mise sur le marché, conformément à l'article 76, paragraphe 3.
13. L'obligation de veiller à ce que les informations ayant trait à la pharmacovigilance destinées au grand public soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses et d'en informer l'Agence, conformément à l'article 77, paragraphe 11.
14. L'obligation de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches en matière de pharmacovigilance, notamment la gestion d'un dossier permanent de système de pharmacovigilance, conformément à l'article 77.

▼B

15. L'obligation de produire, à la demande de l'Agence, une copie de leur(s) dossier(s) permanent(s) de système de pharmacovigilance, conformément à l'article 79, paragraphe 6.
16. L'obligation de mener à bien le processus de gestion des signaux et de consigner les résultats de ce processus conformément à l'article 81, paragraphes 1 et 2.
17. L'obligation de fournir à l'Agence toutes les informations disponibles en rapport avec la saisine dans l'intérêt de l'Union, conformément à l'article 82, paragraphe 3.



ANNEXE IV

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Directive 2001/82/CE	Présent règlement
Article 1 ^{er}	Article 4
Article 2, paragraphe 1	Article 2, paragraphe 1
Article 2, paragraphe 2	Article 3
Article 2, paragraphe 3	Article 2, paragraphes 2, 3 et 4
Article 3	Article 2, paragraphe 4
Article 4, paragraphe 2	Article 5, paragraphe 6
Article 5	Article 5
Article 5, paragraphe 1, deuxième phrase	Article 38, paragraphe 3
Article 5, paragraphe 2	Article 58, paragraphe 1
Article 6, paragraphes 1 et 2	Article 8, paragraphe 3
Article 6, paragraphe 3	Article 8, paragraphe 4
Article 7	Article 116
Article 8	Article 116
Article 8 troisième phrase	
Article 9	Article 9
Article 10	Article 112
Article 11	Articles 113, 114 et 115
Article 12	Article 8
Article 13, paragraphe 1	Article 18
Article 13, paragraphe 2	Article 4, paragraphes 8 et 9
Article 13, paragraphes 3 et 4	Article 19
Article 13, paragraphe 5	Articles 38, 39 et 40
Article 13, paragraphe 6	Article 41
Article 13 <i>bis</i>	Article 22
Article 13 <i>ter</i>	Article 20
Article 13 <i>quater</i>	Article 21
Article 14	Article 35
Article 16	Article 85
Article 17	Article 86
Article 18	Article 87
Article 19	Article 85
Article 20	Article 85
Article 21, paragraphe 1	Article 47
Article 21, paragraphe 2	Article 46
Article 22	Article 48

▼B

Directive 2001/82/CE	Présent règlement
Article 23	Articles 28 et 29
Article 24	Article 30
Article 25	Article 33
Article 26, paragraphe 3	Articles 25 et 26
Article 27	Article 58
Article 27 <i>bis</i>	Article 58, paragraphe 6
Article 27 <i>ter</i>	Article 60
Article 28	Article 5, paragraphe 2
Article 30	Article 37
Article 31	Articles 142 et 143
Article 32	Articles 49 et 52
Article 33	Article 54
Article 35	Article 82
Article 36	Article 83
Article 37	Article 84
Article 38	Article 84
Article 39	Article 60
Article 40	Article 129
Article 44	Article 88
Article 45	Article 89
Article 46	Article 90
Article 47	Article 90
Article 48	Article 92
Article 49	Article 90
Article 50	Articles 93 et 96
Article 50 <i>bis</i>	Article 95
Article 51	Article 89
Article 52	Article 97
Article 53	Article 97
Article 55	Article 97
Article 56	Article 97
Article 58	Articles 10 et 11
Article 59	Article 12
Article 60	Article 11, paragraphe 4
Article 61	Article 14
Article 64	Article 16
Article 65	Articles 99 et 100
Article 66	Article 103

▼B

Directive 2001/82/CE	Présent règlement
Article 67	Article 34
Article 68	Article 103
Article 69	Article 108
Article 70	Article 111
Article 71	Article 110
Article 72	Article 73
Article 73	Articles 73 et 74
Article 74	Article 78
Article 75	Article 77
Article 76	Article 79
Article 78, paragraphe 2	Article 130
Article 80	Article 123
Article 81	Article 127
Article 82	Article 128
Article 83	Articles 129 et 130
Article 84	Article 134
Article 85, paragraphes 1 et 2	Article 133
Article 85, paragraphe 3	Articles 119 et 120
Article 87	Article 79, paragraphe 2
Article 88	Article 146
Article 89	Article 145
Article 90	Article 137
Article 93	Article 98
Article 95	Article 9, paragraphe 2
Article 95 <i>bis</i>	Article 117