

I

(Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité)

DIRECTIVE 2001/82/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 6 novembre 2001
instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽¹⁾,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ⁽²⁾,

considérant ce qui suit:

(1) La directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires ⁽³⁾, la directive 81/852/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ⁽⁴⁾, la directive 90/677/CEE du Conseil du 13 décembre 1990 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments vétérinaires immunologiques ⁽⁵⁾ et la directive 92/74/CEE du Conseil du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments vétérinaires et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques vétérinaires ⁽⁶⁾ ont été modifiées à plusieurs reprises et de façon substantielle. Il convient dès lors, pour des raisons de rationalité et de clarté, de procéder à la codification desdites directives en les regroupant en un texte unique.

(2) Toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments vétérinaires doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

(3) Toutefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(4) Dans la mesure où les États membres possèdent déjà certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives concernant les médicaments vétérinaires, celles-ci divergent sur des principes essentiels. Elles ont pour effet d'entraver les échanges de médicaments au sein de la Communauté et elles ont donc une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.

(5) Il importe par suite d'éliminer ces entraves et, pour atteindre cet objectif, un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire.

(6) Il est nécessaire, du point de vue de la santé publique et de la libre circulation des médicaments vétérinaires, que les autorités compétentes disposent de toute information utile sur les médicaments vétérinaires autorisés, sous forme de résumés approuvés des caractéristiques des produits.

(7) À l'exception des médicaments soumis à la procédure communautaire centralisée d'autorisation prévue par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments ⁽⁷⁾, une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente d'un État membre devrait être reconnue par les autorités compétentes des autres États membres, à moins qu'elles aient de sérieux motifs de supposer que l'autorisation du médicament vétérinaire en question puisse présenter un danger pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur

⁽¹⁾ JO C 75 du 15.3.2000, p. 11.

⁽²⁾ Avis du Parlement européen du 3 juillet 2001 (non encore publié au Journal officiel) et décision du Conseil du 27 septembre 2001.

⁽³⁾ JO L 317 du 6.11.1981, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2000/37/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 25).

⁽⁴⁾ JO L 317 du 6.11.1981, p. 16. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/104/CE de la Commission (JO L 3 du 6.1.2000, p. 18).

⁽⁵⁾ JO L 373 du 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ JO L 297 du 13.10.1992, p. 12.

⁽⁷⁾ JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 649/98 de la Commission (JO L 88 du 24.3.1998, p. 7).

- la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau communautaire, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.
- (8) À cette fin, il convient d'instituer un comité des médicaments vétérinaires relevant de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93.
- (9) La présente directive constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments vétérinaires. De nouvelles mesures peuvent toutefois s'avérer nécessaires à cette fin, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein du comité des médicaments vétérinaires, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.
- (10) Les aliments médicamenteux ne tombent pas dans le champ d'application de la présente directive mais il est nécessaire, tant pour des raisons de santé publique qu'économiques, d'interdire l'utilisation de médicaments non autorisés pour la fabrication des aliments médicamenteux.
- (11) Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament. Les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels. Dans la négative, il y a lieu de rejeter la demande.
- (12) L'autorisation de mise sur le marché doit être refusée lorsque l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié et la notion d'effet thérapeutique doit être entendue comme l'effet promis par le fabricant.
- (13) L'autorisation de mise sur le marché doit être également refusée dans le cas où le temps d'attente indiqué est insuffisant pour éliminer les dangers que présentent les résidus pour la santé.
- (14) Avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire immunologique, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la conformité des lots.
- (15) Les autorités compétentes doivent être habilitées à interdire l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique lorsque les réactions immunologiques des animaux traités interfèrent avec un programme national ou communautaire pour le diagnostic, l'éradication ou le contrôle des maladies des animaux.
- (16) Il convient de fournir en priorité aux utilisateurs de médicaments homéopathiques une indication très claire de leur caractère homéopathique et des garanties suffisantes quant à leur qualité et à leur innocuité.
- (17) Les règles relatives à la fabrication, au contrôle et aux inspections des médicaments homéopathiques vétérinaires doivent être harmonisées afin de permettre la circulation dans toute la Communauté de médicaments sûrs et de bonne qualité.
- (18) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments homéopathiques, telles leur très faible concentration en principes actifs et la difficulté de leur appliquer la méthodologie statistique conventionnelle relative aux essais cliniques, il apparaît souhaitable de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour les médicaments homéopathiques traditionnels, mis sur le marché sans indication thérapeutique et sous une forme pharmaceutique et dans un dosage ne présentant pas de risque pour l'animal.
- (19) Pour un médicament homéopathique vétérinaire commercialisé avec des indications thérapeutiques ou sous une présentation susceptible de présenter des risques, à mettre en rapport avec l'effet thérapeutique espéré, les règles habituelles de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires doivent être appliquées. Toutefois, les États membres doivent pouvoir appliquer des règles particulières pour l'évaluation des résultats des essais visant à établir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments destinés aux animaux de compagnie et aux espèces exotiques, à condition de les notifier à la Commission.
- (20) Afin de mieux protéger la santé humaine et animale et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires, les États membres devront préparer systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament vétérinaire qu'ils ont autorisé et les échanger sur demande. En outre, un État membre devrait pouvoir suspendre l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire qui est déjà activement examiné par un autre État membre dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.
- (21) Afin de faciliter la circulation des médicaments vétérinaires et d'éviter que les contrôles effectués dans un État

- membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de rendre applicables aux médicaments vétérinaires des conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et d'octroi des autorisations correspondantes.
- (22) Il faut garantir la qualité des médicaments vétérinaires produits dans la Communauté en exigeant qu'ils suivent les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de ces médicaments, quelle que soit la destination finale de ces médicaments.
- (23) Des mesures doivent également être prises afin que les distributeurs de médicaments vétérinaires soient autorisés par les États membres et tiennent des registres appropriés.
- (24) Des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les médicaments vétérinaires, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de ceux-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des médicaments vétérinaires s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais et la constitution des dossiers, permettent aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs et contribuent par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation.
- (25) Il est souhaitable d'indiquer plus précisément les cas où il n'est pas nécessaire de fournir les résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire similaire à un médicament innovateur, tout en veillant à ce que les firmes innovatrices ne soient pas désavantagées. Il convient toutefois, pour des raisons d'intérêt public, de ne pas faire répéter sans nécessité absolue les essais effectués sur les animaux.
- (26) À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments vétérinaires importés des pays tiers ne pourra être accordée que si des arrangements appropriés sont intervenus avec la Communauté, garantissant que les contrôles nécessaires ont été effectués dans le pays exportateur.
- (27) Pour garantir la sécurité des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.
- (28) Pour assurer la protection de la santé publique, il y a lieu de collecter et d'évaluer les données se rapportant aux effets indésirables sur l'être humain de l'utilisation des médicaments vétérinaires.
- (29) Les systèmes de pharmacovigilance doivent tenir compte des données disponibles sur la baisse d'efficacité des médicaments.
- (30) De plus, la collecte d'informations sur les effets indésirables en cas d'utilisation d'un médicament hors résumé des caractéristiques du produit («hors RCP»), sur les études menées pour déterminer la validité du temps d'attente et sur les risques éventuels pour l'environnement peut constituer un moyen d'améliorer la surveillance régulière du bon usage des médicaments vétérinaires.
- (31) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.
- (32) L'utilisation accrue des moyens de communication électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments vétérinaires mis sur le marché dans la Communauté a pour but de concourir à la mise en place d'un point de notification unique sur les effets indésirables, qui permettra en outre de mettre en commun ces informations au profit des autorités compétentes de tous les États membres.
- (33) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance vétérinaire dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ont fait l'objet d'une procédure d'un autre type.
- (34) Il faut que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché assument, à l'égard des médicaments vétérinaires qu'ils mettent sur le marché, la responsabilité d'une pharmacovigilance continue et axée sur la prévention.
- (35) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽¹⁾.
- (36) Afin de mieux protéger la santé publique, il est nécessaire de spécifier que les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine ne peuvent pas provenir d'animaux qui ont été traités dans le cadre d'essais cliniques de médicaments vétérinaires, sauf si un niveau maximal de résidus a été fixé pour les résidus du médicament vétérinaire concerné, en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ⁽²⁾.
- (37) La Commission doit être habilitée à adopter toute modification nécessaire à l'annexe I afin de l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

⁽¹⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

⁽²⁾ JO L 224 du 18.8.1990, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1274/2001 de la Commission (JO L 175 du 28.6.2001, p. 14).

(38) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition des directives indiqués à l'annexe II, partie B,

— chimique, telle que:

les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

TITRE I

DÉFINITIONS

Article premier

Aux fins de la présente directive, on entend par:

1) *spécialité pharmaceutique*:

tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier;

2) *médicament vétérinaire*:

toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'animal est également considérée comme médicament vétérinaire;

3) *médicament vétérinaire préfabriqué*:

tout médicament vétérinaire, préparé à l'avance et ne répondant pas à la définition des spécialités pharmaceutiques, mis sur le marché sous une forme pharmaceutique utilisable sans transformation;

4) *substance*:

toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:

— humaine, telle que:

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

— animale, telle que:

les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,

— végétale, telle que:

les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction,

5) *prémélange pour aliments médicamenteux*:

tout médicament vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux;

6) *aliments médicamenteux*:

tout mélange de médicament(s) vétérinaire(s) et d'aliment(s) préparé préalablement à sa mise sur le marché et destiné à être administré aux animaux sans transformation, en raison des propriétés curatives ou préventives ou des autres propriétés du médicament visées au point 2;

7) *médicament immunologique vétérinaire*:

un médicament vétérinaire administré aux animaux en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité;

8) *médicament homéopathique vétérinaire*:

tout médicament vétérinaire obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés «souches homéopathiques» selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres.

Un médicament homéopathique vétérinaire peut aussi contenir plusieurs principes;

9) *temps d'attente*:

période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90;

10) *effet indésirable*:

une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique;

11) *effet indésirable sur l'être humain*:

une réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire;

12) *effet indésirable grave:*

un effet indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importants, se traduit par une anomalie/malformation congénitale ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité;

13) *effet indésirable inattendu:*

un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit;

14) *rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité:*

les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 75;

15) *études de surveillance après mise sur le marché:*

une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier et d'étudier un risque de sécurité relatif à un médicament vétérinaire autorisé;

16) *utilisation hors RCP:*

l'usage d'un médicament vétérinaire d'une manière qui n'est pas conforme au résumé des caractéristiques du produit («RCP»), notamment le mauvais usage ou l'abus grave du médicament;

17) *distribution en gros des médicaments vétérinaires:*

toute activité qui comprend l'achat, la vente, l'importation et l'exportation de médicaments vétérinaires ou toute autre opération commerciale portant sur ces médicaments, à des fins lucratives ou non, à l'exclusion:

- de la fourniture, par un fabricant, de médicaments vétérinaires fabriqués par lui-même,
- de la vente au détail de médicaments vétérinaires par les personnes habilitées à exercer cette activité conformément à l'article 66;

18) *agence:*

l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93;

19) *risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement:*

tout risque lié à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire.

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

Article 2

Les dispositions de la présente directive s'appliquent aux médicaments vétérinaires destinés à être mis sur le marché, qu'ils soient présentés notamment sous la forme de médicaments, de médicaments vétérinaires préfabriqués ou de prémélanges pour aliments médicamenteux.

Article 3

La présente directive ne s'applique pas:

- 1) aux aliments médicamenteux tels que définis par la directive 90/167/CEE du Conseil du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté ⁽¹⁾.

Toutefois, les aliments médicamenteux ne peuvent être préparés qu'à partir des prémélanges pour aliments médicamenteux ayant reçu une autorisation conformément à la présente directive;

- 2) aux médicaments immunologiques vétérinaires inactivés fabriqués à partir d'organismes pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'un animal ou d'animaux d'un même élevage et utilisés pour le traitement de cet animal ou de cet élevage, dans la même localité;
- 3) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription destinée à un animal déterminé (dénommés communément formule magistrale);
- 4) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement à l'utilisateur final (dénommés communément formule officinale);
- 5) aux médicaments vétérinaires à base d'isotopes radioactifs;
- 6) aux additifs visés dans la directive 70/524/CEE du Conseil du 23 novembre 1970 concernant les additifs dans l'alimentation des animaux ⁽²⁾ et incorporés aux aliments des animaux et les aliments complémentaires des animaux dans les conditions prévues par ladite directive.

Toutefois, les États membres peuvent, lors de l'application de l'article 10, paragraphe 1, point c), et paragraphe 2, prendre en considération les médicaments visés aux points 3 et 4 du premier alinéa.

Article 4

1. Les États membres peuvent prévoir de ne pas appliquer la présente directive aux médicaments immunologiques vétérinaires non inactivés fabriqués à partir d'organismes pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'un animal ou d'animaux d'un même élevage et utilisés pour le traitement de cet animal ou de cet élevage, dans la même localité.

⁽¹⁾ JO L 92 du 7.4.1990, p. 42.

⁽²⁾ JO L 270 du 14.12.1970, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 45/1999 de la Commission (JO L 6 du 12.1.1999, p. 3).

2. Les États membres peuvent admettre, sur leur territoire, dans le cas de médicaments vétérinaires qui sont destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs, des dérogations aux articles 5, 7 et 8 pour autant que ces médicaments ne contiennent pas de substances dont l'utilisation nécessite un contrôle vétérinaire et que toutes les mesures ont été prises pour éviter une utilisation abusive de ces médicaments pour d'autres animaux.

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

Article 5

Aucun médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre conformément à la présente directive ou qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93.

Article 6

Afin qu'un médicament vétérinaire puisse faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'une administration à des animaux producteurs d'aliments, les substances actives qu'il contient doivent figurer à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90.

Article 7

Lorsque la situation sanitaire l'exige, un État membre peut autoriser la mise sur le marché ou l'administration aux animaux de médicaments vétérinaires autorisés par un autre État membre conformément à la présente directive.

Article 8

En cas de maladies épidémiques graves, les États membres peuvent provisoirement permettre l'utilisation de médicaments immunologiques vétérinaires sans autorisation de mise sur le marché, en l'absence de médicaments adéquats et après avoir informé la Commission des conditions détaillées d'utilisation.

Article 9

Aucun médicament vétérinaire ne peut être administré à un animal si l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été délivrée, sauf dans le cas d'essais de médicaments vétérinaires au sens de l'article 12, paragraphe 3, point j), acceptés par les autorités nationales compétentes, après notification ou autorisation, conformément à la législation nationale en vigueur.

Article 10

1. Les États membres peuvent, exceptionnellement, lorsqu'il n'existe pas de médicaments autorisés pour une affection, autoriser l'administration, par un vétérinaire ou sous sa responsabilité personnelle, à un ou à un petit nombre d'animaux d'une exploitation donnée, notamment afin de leur éviter des souffrances inacceptables:

a) d'un médicament vétérinaire autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la présente directive ou en vertu du règlement (CEE) n° 2309/93 pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente,

ou,

b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, d'un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽¹⁾ règlement (CEE) n° 2309/93,

ou,

c) si le médicament visé au point b) n'existe pas et dans les limites découlant de la législation de l'État membre concerné, d'un médicament vétérinaire préparé extemporanément par une personne autorisée selon la législation nationale conformément aux termes d'une prescription vétérinaire.

Aux fins du premier alinéa, l'expression «à un ou à un petit nombre d'animaux d'une exploitation donnée» couvre également les animaux de compagnie et est à interpréter de façon plus souple pour les espèces animales mineures ou exotiques qui ne sont pas productrices d'aliments.

2. Les dispositions du paragraphe 1 s'appliquent à condition que le médicament, s'il est administré aux animaux producteurs d'aliments, contienne seulement des substances contenues dans un médicament vétérinaire autorisé chez de tels animaux dans l'État membre concerné et que le vétérinaire responsable fixe un temps d'attente approprié pour les animaux producteurs d'aliments.

Si le médicament utilisé n'indique aucun temps d'attente pour les espèces concernées, le temps d'attente spécifié ne doit pas être inférieur à:

7 jours:	pour les œufs,
7 jours:	pour le lait,
28 jours:	pour la viande de volaille et de mammifères, y compris les graisses et les abats,
500 degrés-jour:	pour la viande de poisson.

⁽¹⁾ Voir p. 67 du présent Journal officiel.

Dans le cas d'un médicament homéopathique vétérinaire pour lequel le contenu du principe actif est présent dans une concentration égale ou inférieure à une partie par million, le temps d'attente visé au deuxième alinéa est porté à zéro.

Article 11

Lors de la mise en œuvre par un vétérinaire des dispositions de l'article 10, celui-ci tient un registre de toutes les informations appropriées, à savoir la date d'examen des animaux, l'identification du propriétaire, le nombre d'animaux traités, le diagnostic, les médicaments prescrits, les dosages administrés, la durée du traitement ainsi que les temps d'attente recommandés. Il tient cette documentation à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins. Les États membres peuvent étendre cette obligation à des animaux qui ne sont pas des animaux producteurs d'aliments.

Article 12

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire ne relevant pas de la procédure instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans la Communauté.

3. À la demande doivent être joints les renseignements et documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

- a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du ou des fabricants concernés, ainsi que l'indication des sites de fabrication;
- b) dénomination du médicament vétérinaire (nom de fantaisie, dénomination commune, assortie ou non d'une marque ou du nom du fabricant, ou dénomination scientifique ou formule, assorties ou non d'une marque ou du nom du fabricant);
- c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament vétérinaire en termes usuels, à l'exclusion des formules chimiques brutes, et avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, si une telle dénomination existe;
- d) description du mode de fabrication;
- e) indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;
- f) posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée limite d'utilisation;
- g) s'il y a lieu, explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de

son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et pour les plantes;

- h) indication du temps d'attente. Au besoin, le demandeur propose et justifie un niveau de résidus acceptable dans les denrées alimentaires sans risque pour le consommateur, ainsi que des méthodes d'analyse de routine pouvant être utilisées par les autorités compétentes pour le dépistage des résidus;
- i) description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant (analyse qualitative et quantitative des composants et du produit fini, essais particuliers, par exemple essais de stérilité, essais pour la recherche des substances pyrogènes, recherche des métaux lourds, essais de stabilité, essais biologiques et de toxicité, contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication);
- j) résultats des essais:
 - physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,
 - toxicologiques et pharmacologiques,
 - cliniques;
- k) un résumé des caractéristiques du produit, conforme aux dispositions de l'article 14, un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente du médicament vétérinaire ainsi que la notice;
- l) un document dont il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments vétérinaires;
- m) une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament vétérinaire dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec cette directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 14 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 25, ainsi qu'une copie de la notice proposée, les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers et les motifs de cette décision.

Cette information doit être mise à jour régulièrement;
- n) dans le cas des médicaments contenant des substances actives nouvelles qui ne sont pas mentionnées aux annexes I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90, une copie des documents présentés à la Commission conformément à l'annexe V dudit règlement.

Article 13

1. Par dérogation à l'article 12, paragraphe 3, point j), et sans préjudice de droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale:

- a) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques s'il peut démontrer:
 - i) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans l'État membre concerné et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire original a consenti à ce que la documentation toxicologique, pharmacologique et/ou clinique figurant au dossier du médicament vétérinaire original soit utilisée en vue de l'examen de la demande en question;
 - ii) soit que le ou les composants du médicament vétérinaire sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée;
 - iii) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire à un médicament autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande. Cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie ayant été autorisé en vertu de la procédure instituée par l'article 2, paragraphe 5, de la directive 87/22/CEE du Conseil ⁽¹⁾. De plus, un État membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les médicaments mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les États membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le médicament original;
- b) dans le cas de médicaments vétérinaires nouveaux contenant des composants connus, mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être présentés, sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque composant individuel.

2. L'annexe I s'applique par analogie lors de la présentation d'une bibliographie scientifique détaillée en vertu du paragraphe 1, point a) ii).

Article 14

Le résumé des caractéristiques du produit comporte les renseignements suivants:

1. dénomination du médicament vétérinaire;

2. composition qualitative et quantitative en substances actives et composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé chaque fois que ces dénominations existent ou, à défaut, les dénominations communes usuelles ou les dénominations chimiques;
3. forme pharmaceutique;
4. propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique;
5. informations cliniques:
 - 5.1. espèces cibles;
 - 5.2. indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles;
 - 5.3. contre-indications;
 - 5.4. effets indésirables (fréquence et gravité);
 - 5.5. précautions particulières d'emploi;
 - 5.6. utilisation en cas de grossesse et de lactation;
 - 5.7. interactions médicamenteuses et autres;
 - 5.8. posologie et mode d'administration;
 - 5.9. surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) (le cas échéant);
 - 5.10. mise en garde particulière à chaque espèce cible;
 - 5.11. temps d'attente;
 - 5.12. précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux;
6. informations pharmaceutiques:
 - 6.1. incompatibilités majeures;
 - 6.2. durée limite d'utilisation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois;
 - 6.3. précautions particulières de conservation;
 - 6.4. nature et contenu du récipient;
 - 6.5. précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments non utilisés ou de déchets, le cas échéant;
7. nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 38. Directive abrogée par la directive 93/41/CEE (JO L 214 du 24.8.1993, p. 40).

Article 15

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les documents et renseignements énumérés à l'article 12, paragraphe 3, points h), i) et j), et à l'article 13, paragraphe 1, soient établis par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, avant d'être présentés aux autorités compétentes.

Ces documents et renseignements sont signés par ces experts.

2. Selon leur qualification, le rôle des experts est:
- a) de procéder aux travaux relevant de leur discipline (analyse, pharmacologie et sciences expérimentales analogues, clinique) et de décrire objectivement les résultats obtenus (quantitatifs et qualitatifs);
 - b) de décrire les constatations qu'ils ont faites conformément à l'annexe I et de dire notamment:
 - i) pour l'analyste, si le médicament est conforme à la composition déclarée, en fournissant toute justification sur les méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant;
 - ii) pour le pharmacologue ainsi que pour le spécialiste ayant les compétences adéquates:
 - quelle est la toxicité du médicament et quelles sont les propriétés pharmacologiques constatées,
 - si, après administration du médicament vétérinaire dans les conditions normales d'emploi et respect du temps d'attente indiqué, les denrées alimentaires provenant des animaux traités ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;
 - iii) pour le clinicien, s'il a pu retrouver sur les animaux traités avec le médicament les effets correspondant aux renseignements donnés par le fabricant en application de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, si le médicament est bien toléré, quelle posologie il conseille et quels sont les éventuelles contre-indications et effets indésirables;
 - c) de justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique visée à l'article 13, paragraphe 1, point a) ii).

3. Les rapports détaillés des experts font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes. Un bref curriculum vitae de l'expert figure en annexe de chaque rapport.

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires

Article 16

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques vétérinaires fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément à l'article 17, paragraphes 1 et 2, et aux articles 18 et 19. Chaque État membre tient dûment compte des enregistrements ou des autorisations déjà délivrés par un autre État membre.

2. Un État membre peut s'abstenir de mettre en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17, paragraphes 1 et 2. L'État membre informe la Commission en conséquence. Cet État membre doit alors permettre l'utilisation sur son territoire des médicaments enregistrés par d'autres États membres conformément à l'article 17, paragraphes 1 et 2, ainsi qu'à l'article 18.

Article 17

1. Ne peuvent être soumis à autorisation par le biais d'une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale que les médicaments homéopathiques vétérinaires qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-après:

- être destinés à être administrés à des animaux de compagnie ou à des espèces exotiques non productrices d'aliments,
- voie d'administration décrite par la Pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres,
- absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament vétérinaire,
- degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

Les États membres établissent, lors de l'enregistrement, la classification en matière de délivrance du médicament.

2. Les critères et règles de procédure prévus par le chapitre 3, à l'exception de l'article 25, sont applicables par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques vétérinaires visés au paragraphe 1, à l'exception de la preuve de l'effet thérapeutique.

3. La preuve de l'effet thérapeutique n'est pas requise pour les médicaments homéopathiques vétérinaires enregistrés conformément au paragraphe 1 du présent article ou, le cas échéant, admis suivant les dispositions de l'article 16, paragraphe 2.

Article 18

La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques. À cette demande sont joints les documents suivants, dans le but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments:

- dénomination scientifique ou autre dénomination figurant dans une pharmacopée, de la ou des souches homéopathiques avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer,
- dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches et en justifiant le caractère homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate; dans le cas des médicaments homéopathiques vétérinaires contenant des substances biologiques, une description des mesures prises pour assurer l'absence de tout agent pathogène,
- dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et description des méthodes de dilution et de dynamisation,
- autorisation de fabriquer les médicaments en question,
- copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres États membres,
- un ou plusieurs échantillons ou maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,
- données concernant la stabilité du médicament.

Article 19

1. Les médicaments homéopathiques vétérinaires autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, sont autorisés conformément aux articles 12 à 15 et au chapitre 3.

2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques des médicaments homéopathiques vétérinaires destinés aux animaux de compagnie et aux espèces exotiques non productrices d'aliments, autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre.

Dans ce cas, l'État membre notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

Article 20

Le présent chapitre ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Les dispositions des titres VI et VII sont applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires.

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

Article 21

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire n'excède pas deux cent dix jours à compter de la présentation d'une demande valide.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation est déjà activement examinée dans un autre État membre, en ce qui concerne le médicament vétérinaire, l'État membre concerné peut décider de suspendre l'examen détaillé de la demande dans l'attente du rapport d'évaluation établi par l'autre État membre conformément à l'article 25, paragraphe 4.

L'État membre concerné informe l'autre État membre et le demandeur de sa décision de suspendre l'examen détaillé de la demande en question. Dès qu'il a achevé l'examen de la demande et pris une décision, l'autre État membre fait parvenir une copie de son rapport d'évaluation à l'État membre concerné.

Article 22

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point m), qu'un autre État membre a autorisé un médicament vétérinaire qui fait l'objet d'une demande d'autorisation dans l'État membre concerné, il demande immédiatement à l'autorité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation de lui faire parvenir le rapport d'évaluation visé à l'article 25, paragraphe 4.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation, l'État membre concerné reconnaît la décision de l'autre État membre et le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci ou, s'il considère qu'il y a des raisons de penser que l'autorisation du médicament vétérinaire concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, applique les procédures prévues aux articles 33 à 38.

Article 23

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, l'autorité compétente d'un État membre:

1. doit vérifier la conformité avec l'article 12 et l'article 13, paragraphe 1, du dossier présenté et examiner, sur la base des rapports établis par les experts, conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;
2. peut soumettre le médicament vétérinaire, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou ses autres composants au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet, et s'assure que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande, conformément à l'article 12, paragraphe 3, point i), sont satisfaisantes;
3. peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus à l'article 21 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus pendant le temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit;
4. peut exiger du demandeur qu'il fournisse des substances en quantités nécessaires pour contrôler la méthode de détection analytique proposée par le demandeur conformément à l'article 12, paragraphe 3, point h), et pour la mettre en œuvre dans le cadre des contrôles de routine visant à déceler la présence de résidus des médicaments vétérinaires concernés.

Article 24

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

- a) les autorités compétentes vérifient que les fabricants et les importateurs de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 12, paragraphe 3, point d), et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 12, paragraphe 3, point i);
- b) les autorités compétentes puissent autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, dans des cas justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus au point a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans ces établissements.

Article 25

1. Quand une autorisation de mise sur le marché est délivrée, l'autorité compétente de l'État membre concerné informe le titulaire qu'elle approuve le résumé des caractéristiques du produit.

2. L'autorité compétente doit prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer que les informations contenues dans le résumé sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.

3. L'autorité compétente envoie à l'agence une copie de l'autorisation accompagnée du résumé des caractéristiques du produit.

4. L'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier, quant aux résultats des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques du médicament vétérinaire concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire concerné deviennent disponibles.

Article 26

1. L'autorisation de mise sur le marché peut être assortie de l'obligation, pour le titulaire, de mentionner sur le récipient et/ou sur l'emballage extérieur et sur la notice, lorsqu'elle est exigée, d'autres mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé, y compris les précautions particulières d'emploi et autres avertissements résultant des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 12, paragraphe 3, point j), et à l'article 13, paragraphe 1, ou qui, après la commercialisation, résultent de l'expérience acquise lors de l'emploi du médicament vétérinaire.

2. L'autorisation peut être aussi assortie de l'obligation d'introduire une substance de marquage dans le médicament vétérinaire.

3. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques et à un réexamen annuel, visant à:

- la réalisation d'études complémentaires après l'obtention de l'autorisation,
- la notification des effets indésirables du médicament vétérinaire.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables.

Article 27

1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire doit, pour ce qui est des méthodes de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article 12, paragraphe 3, points d) et i), tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire tous les changements nécessaires pour que le médicament vétérinaire soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées.

Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

2. À la demande de l'autorité compétente, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché examine en outre les méthodes de détection analytique prévues à l'article 12, paragraphe 3, point h), et propose toute modification qui se révélerait nécessaire pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit immédiatement transmettre à l'autorité compétente tout élément nouveau qui pourrait entraîner une modification des renseignements et documents prévus à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1, ou du résumé approuvé des caractéristiques du produit. Il informe en particulier sans délai l'autorité compétente de toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente des pays dans lesquels le médicament vétérinaire est commercialisé et de tout effet indésirable grave et inattendu chez les animaux visés ou l'homme.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tout effet indésirable observé chez l'homme ou les animaux. Les registres établis sont conservés au moins cinq ans et sont mis à la disposition des autorités compétentes sur demande.

5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe immédiatement les autorités compétentes, pour autorisation, de toute modification qu'il se propose d'apporter aux renseignements et documents prévus à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1.

Article 28

L'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen d'un dossier de mise à jour des informations communiquées antérieurement.

Article 29

L'autorisation ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 30

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des documents et renseignements énumérés à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1, il apparaît:

- que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation, ou
- que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur sur l'espèce animale qui doit faire l'objet du traitement, ou
- que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou

- que le temps d'attente indiqué par le demandeur est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur ou est insuffisamment justifié, ou
- que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.

Cependant, en attendant les réglementations communautaires, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire, si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux.

L'autorisation est également refusée si le dossier présenté aux autorités compétentes n'est pas conforme aux dispositions de l'article 12, de l'article 13, paragraphe 1, et de l'article 15.

CHAPITRE 4

Reconnaissance mutuelle des autorisations

Article 31

1. En vue de faciliter l'adoption par les États membres d'une attitude commune en ce qui concerne l'autorisation des médicaments vétérinaires, sur la base des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, et de permettre ainsi la libre circulation des médicaments vétérinaires dans la Communauté, il est institué un comité des médicaments vétérinaires (ci-après dénommé «comité»). Le comité relève de l'agence.

2. En sus des autres responsabilités qui lui sont confiées par le droit communautaire, le comité est chargé d'examiner toutes questions portant sur l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché qui lui sont soumises selon les dispositions de la présente directive. Il peut également examiner toute question relative aux essais de médicaments vétérinaires.

3. Le comité établit son règlement intérieur.

Article 32

1. Avant de présenter une demande de reconnaissance d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire informe l'État membre qui a octroyé l'autorisation sur laquelle la demande est fondée (ci-après dénommé «l'État membre de référence») qu'une demande sera déposée conformément à la présente directive et lui indique toutes additions au dossier original; cet État membre peut exiger du demandeur tous les documents et renseignements nécessaires pour lui permettre de vérifier que les dossiers déposés sont identiques.

En outre, le titulaire de l'autorisation demande à l'État membre de référence d'élaborer un rapport d'évaluation pour le médica-

ment vétérinaire concerné ou, au besoin, de mettre à jour le rapport d'évaluation s'il existe. Cet État membre élabore le rapport d'évaluation, ou le met à jour, dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande.

Au moment où la demande est présentée conformément au paragraphe 2, l'État membre de référence transmet le rapport d'évaluation à l'État membre ou aux États membres concernés par la demande.

2. Afin d'obtenir la reconnaissance, selon les procédures prévues au présent chapitre, par un ou plusieurs États membres de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par un État membre, le titulaire de l'autorisation soumet une demande à l'autorité compétente du ou des États membres concernés, ainsi que les informations et documents visés à l'article 12, à l'article 13, paragraphe 1, à l'article 14 et à l'article 25. Il atteste l'identité de ce dossier avec celui accepté par l'État membre de référence ou identifie les additions ou modifications qu'il contient. Dans ce dernier cas, il certifie que le résumé des caractéristiques du produit qu'il a proposé selon l'article 14 est identique à celui qui a été accepté par l'État membre de référence selon l'article 25. De plus, il certifie que tous les dossiers déposés dans le cadre de cette procédure sont identiques.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique la demande à l'agence, l'informe des États membres concernés et des dates de dépôt des demandes et lui fait parvenir une copie de l'autorisation octroyée par l'État membre de référence. Il fait également parvenir à l'agence les copies de toutes les autorisations de mise sur le marché accordées par les autres États membres pour le médicament vétérinaire en question et indique si une demande d'autorisation est déjà à l'examen dans un État membre.

4. Sauf dans le cas exceptionnel visé à l'article 33, paragraphe 1, chaque État membre reconnaît l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de la demande et du rapport d'évaluation. Il en informe l'État membre de référence, les autres États membres concernés par la demande, l'agence et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 33

1. Lorsqu'un État membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il en informe immédiatement le demandeur, l'État membre de référence, les autres États membres concernés par la demande et l'agence. L'État membre motive sa position de façon détaillée et indique quelles mesures seraient susceptibles de corriger les insuffisances de la demande.

2. Tous les États membres concernés déploient tous leurs efforts pour se mettre d'accord sur les mesures à prendre concernant la demande. Ils offrent au demandeur la possibilité

de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Cependant, si les États membres ne sont pas parvenus à un accord dans le délai visé à l'article 32, paragraphe 4, ils en informent immédiatement l'agence en vue de la saisine du comité, pour application de la procédure prévue à l'article 36.

3. Dans le délai visé à l'article 32, paragraphe 4, les États membres concernés doivent fournir au comité une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord. Une copie de ce document est fournie au demandeur.

4. Dès qu'il est informé que la question a été soumise au comité, le demandeur lui communique immédiatement copie des renseignements et documents visés à l'article 32, paragraphe 2.

Article 34

Lorsqu'un même médicament vétérinaire fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 12, à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 14, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre ou la Commission ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 36.

L'État membre concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou la Commission identifie clairement la question soumise au comité pour avis et, le cas échéant, en informe le titulaire.

Les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

Article 35

Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 36 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies selon le titre VII.

L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les États membres et le titulaire de l'autorisation fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

Article 36

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure décrite au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date de soumission de la question.

Cependant, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 34 et 35, ce délai peut être prorogé de quatre-vingt-dix jours.

En cas d'urgence, sur proposition de son président, le comité peut décider d'un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question, le comité peut désigner l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. En désignant ces experts, le comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de ces tâches.

3. Dans les cas visés aux articles 33 et 34, avant d'émettre son avis, le comité offre au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales.

Dans le cas visé à l'article 35, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut être appelé à s'expliquer oralement ou par écrit.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur le sujet.

Le comité peut suspendre le délai visé au paragraphe 1 pour permettre au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de préparer ses explications.

4. L'agence informe immédiatement le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:

- la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation,
- ou
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur selon l'article 14 doit être modifié,
- ou
- l'autorisation doit être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament vétérinaire y compris la pharmacovigilance,
- ou
- l'autorisation de mise sur le marché doit être suspendue, modifiée ou retirée.

Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le titulaire peut notifier par écrit à l'agence son intention de former un recours. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis. Dans les soixante jours suivant la réception des

motifs du recours, le comité examine si son avis doit être révisé et les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5.

5. Dans les trente jours suivant son adoption, l'agence transmet l'avis final du comité aux États membres, à la Commission et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament vétérinaire et les raisons qui motivent ses conclusions.

En cas d'avis favorable à l'autorisation ou au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire considéré, les documents suivants sont annexés à l'avis:

- a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 14; au besoin, ce projet traduira les différences entre les conditions vétérinaires existant dans les États membres;
- b) le cas échéant, les conditions auxquelles l'autorisation serait soumise au sens du paragraphe 4.

Article 37

Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire.

Dans le cas d'un projet de décision visant à délivrer l'autorisation de mise sur le marché, les documents mentionnés à l'article 36, paragraphe 5, deuxième alinéa, points a) et b), y sont annexés.

Dans le cas exceptionnel où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence, la Commission joint également une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences.

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur.

Article 38

1. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

2. Le règlement intérieur du comité permanent institué à l'article 89, paragraphe 1, est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par le présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

- sauf dans les cas prévus à l'article 37, troisième alinéa, le comité permanent rend son avis par écrit,

- les États membres disposent d'un délai de vingt-huit jours au moins pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision,
- les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent, cette demande étant dûment motivée.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été abordées dans l'avis rendu par l'agence, le président suspend la procédure et renvoie la demande devant l'agence pour examen complémentaire.

Les dispositions nécessaires à la mise en œuvre du présent paragraphe sont arrêtées par la Commission conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée aux États membres concernés et communiquée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant la notification de celle-ci. Ils en informent la Commission et l'agence.

Article 39

1. Toute demande, présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de modifier l'autorisation de mise sur le marché accordée selon les dispositions du présent chapitre, doit être soumise à tous les États membres qui ont déjà autorisé le médicament vétérinaire concerné.

La Commission, après consultation de l'agence, prend des arrangements appropriés pour l'examen des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces arrangements comprennent un système de notification ou des procédures administratives concernant les changements mineurs et définissent avec précision la notion de «changement mineur».

La Commission adopte ces arrangements par voie de règlement d'exécution conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

2. En cas d'arbitrage soumis à la Commission, la procédure prévue aux articles 36, 37 et 38 s'applique mutatis mutandis aux modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché.

Article 40

1. Quand un État membre considère que la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre ou sa suspension ou son retrait est nécessaire à la protection de la santé

humaine ou animale ou de l'environnement, il en informe immédiatement l'agence pour application des procédures prévues aux articles 36, 37 et 38.

2. Sans préjudice des dispositions de l'article 35, dans des cas exceptionnels, lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé humaine ou animale ou l'environnement et jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise, un État membre peut suspendre la mise sur le marché et l'utilisation du médicament vétérinaire concerné sur son territoire. Il informe la Commission et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.

Article 41

Les articles 39 et 40 s'appliquent mutatis mutandis aux médicaments vétérinaires autorisés par les États membres à la suite de l'avis du comité donné conformément à l'article 4 de la directive 87/22/CEE, avant le 1^{er} janvier 1995.

Article 42

1. L'agence publie un rapport annuel sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et transmet ce rapport pour information au Parlement européen et au Conseil.

2. Avant le 1^{er} janvier 2001, la Commission publie un rapport détaillé sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et propose toute modification nécessaire pour améliorer ces procédures.

Le Conseil statue, dans les conditions prévues au traité, sur la proposition de la Commission dans l'année suivant sa transmission.

Article 43

Les dispositions des articles 31 à 38 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 19, paragraphe 2.

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 44

1. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments vétérinaires sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. L'autorisation de fabrication est exigée également pour les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation.

2. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation.

Toutefois, cette autorisation n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou présentation, dans la mesure où ces opérations sont exécutées, uniquement en vue de la délivrance au détail, par des pharmaciens dans une officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les États membres à effectuer lesdites opérations.

3. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée également pour les importations en provenance de pays tiers dans un État membre; à cette fin, le présent titre et l'article 83 s'appliquent à de telles importations de la même manière qu'ils s'appliquent à la fabrication.

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les médicaments vétérinaires introduits sur leur territoire en provenance d'un pays tiers et destinés à un autre État membre soient accompagnés d'une copie de l'autorisation visée au paragraphe 1.

Article 45

Pour obtenir l'autorisation de fabrication, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes:

- a) spécifier les médicaments vétérinaires et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle;
- b) disposer, pour leur fabrication ou leur importation, des locaux, de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants répondant aux exigences légales que l'État membre concerné prévoit, tant du point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, dans le respect des dispositions de l'article 24;
- c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 52.

Le demandeur doit fournir, dans sa demande, les renseignements justificatifs.

Article 46

1. L'autorité compétente de l'État membre ne délivre l'autorisation de fabrication qu'après s'être assurée, par une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application de l'article 45 sont exacts.

2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 45, de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à sa délivrance.

3. L'autorisation ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans la demande ainsi qu'aux médicaments vétérinaires et aux formes pharmaceutiques indiqués dans cette même demande.

Article 47

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de

fabrication n'excède pas un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente.

Article 48

En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de fabrication de l'un des éléments visés à l'article 45, premier alinéa, points a) et b), la durée de la procédure concernant cette demande ne dépasse pas trente jours. Dans les cas exceptionnels, ce délai peut être prorogé jusqu'à quatre-vingt-dix jours.

Article 49

L'autorité compétente de l'État membre peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 45 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 52; lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 47 et 48 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 50

Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins:

- a) de disposer du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre concerné tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;
- b) de ne céder les médicaments vétérinaires autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés;
- c) d'informer préalablement l'autorité compétente de toute modification qu'il désirerait apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 45; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 52;
- d) de rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux agents de l'autorité compétente de l'État membre concerné;
- e) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 52 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;
- f) de respecter les principes et les lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire;
- g) de tenir un registre détaillé de tous les médicaments vétérinaires qu'il a fournis, y compris des échantillons, conformément à la législation du pays destinataire de ceux-ci. Au minimum, les renseignements suivants doivent être enregistrés lors de chaque transaction, qu'elle fasse ou non l'objet d'un paiement:

— date,

— dénomination du médicament vétérinaire,

- quantité fournie,
- nom et adresse du destinataire,
- numéro du lot.

Ce registre doit être accessible pendant au moins trois ans pour inspection par les autorités compétentes.

Article 51

Les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires, visés à l'article 50, point f), sont adoptés sous la forme d'une directive selon la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

Des lignes directrices détaillées, conformes à ces principes, sont publiées par la Commission et révisées en cas de besoin pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

Article 52

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation de fabrication dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée répondant aux conditions prévues à l'article 53, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées à l'article 55.

2. S'il répond personnellement aux conditions prévues à l'article 53, le titulaire de l'autorisation peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

Article 53

1. Les États membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 52 répond aux conditions minimales de qualification prévues aux paragraphes 2 et 3.

2. La personne qualifiée doit être en possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre intéressé, s'étendant sur une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

Toutefois, la durée minimale du cycle de formation universitaire peut être de trois ans et demi lorsque le cycle de formation est suivi d'une période de formation théorique et pratique d'une durée minimale d'un an et comportant un stage d'au moins six mois dans une officine ouverte au public, sanctionnée par un examen de niveau universitaire.

Lorsque, dans un État membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet État dont l'un s'étend sur quatre années et l'autre sur trois années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire, ou reconnu équivalent, de trois ans est

considéré comme remplissant la condition de durée visée au premier alinéa pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet État.

Le cycle de formation comporte un enseignement théorique et pratique portant au moins sur les matières de base suivantes:

- physique expérimentale,
- chimie générale et inorganique,
- chimie organique,
- chimie analytique,
- chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,
- biochimie générale et appliquée (médicale),
- physiologie,
- microbiologie,
- pharmacologie,
- technologie pharmaceutique,
- toxicologie,
- pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 55.

Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés au premier alinéa ne respectent pas les critères fixés au présent paragraphe, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que l'intéressé fait la preuve, dans les matières en cause, de connaissances adaptées à la fabrication et au contrôle des médicaments vétérinaires.

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

La durée de l'expérience pratique 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 s'étend sur une durée d'au moins six ans.

Article 54

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 52 au moment de la mise en

application de la directive 81/851/CEE, sans répondre aux dispositions de l'article 53, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités dans cet État.

2. Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre, sanctionnant un cycle de formation universitaire ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre intéressé dans une discipline scientifique qui l'habilite à exercer les activités de la personne visée à l'article 52 conformément à la législation de cet État, peut — lorsqu'il a commencé sa formation avant le 9 octobre 1981 — être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État la charge de la personne visée à l'article 52 à condition d'avoir au préalable exercé, avant le 9 octobre 1991, pendant au moins deux ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative et quantitative des substances actives ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 52.

Lorsque l'intéressé a acquis l'expérience pratique visée au premier alinéa avant le 9 octobre 1971, il est exigé une année supplémentaire d'expérience pratique répondant aux conditions visées au premier alinéa et effectuée immédiatement avant l'exercice de ces activités.

Article 55

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 52, sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation de fabrication, ait la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 56, de veiller à ce que:

- a) dans le cas de médicaments vétérinaires fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments vétérinaires a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;
- b) dans le cas de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans l'État membre importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les lots de médicaments vétérinaires ainsi contrôlés dans un État membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché dans un autre État membre, accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

2. Dans le cas d'un médicament vétérinaire importé d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament vétérinaire applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles

prescrites par la Communauté et que les contrôles prévus au paragraphe 1, premier alinéa, point b), ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de ces contrôles.

3. Dans tous les cas, et notamment lorsque les médicaments vétérinaires sont livrés à la vente, la personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période respectant les dispositions de l'État membre concerné et au moins pendant une période de cinq ans.

Article 56

Les États membres assurent le respect des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 52 par des mesures administratives appropriées, ou par la soumission à une discipline professionnelle.

Les États membres peuvent prévoir la suspension temporaire de cette personne dès l'ouverture d'une procédure administrative ou disciplinaire à son encontre pour manquement à ses obligations.

Article 57

Les dispositions du présent titre sont applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires.

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 58

1. Les récipients et les emballages extérieurs des médicaments vétérinaires doivent porter en caractères lisibles les informations suivantes, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, et approuvées par les autorités compétentes:

- a) la dénomination du médicament, qui peut être un nom de fantaisie ou une dénomination commune, assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique ou formule, assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque la dénomination particulière d'un médicament ne contenant qu'une substance active est un nom de fantaisie, ce nom doit être assorti, en caractères lisibles, de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, quand elle existe, ou, à défaut, de la dénomination commune usuelle;

- b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé, quand elles existent, ou à défaut, la dénomination commune usuelle;
- c) le numéro du lot de fabrication;
- d) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;
- e) le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant;
- f) les espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, le mode et la voie d'administration;
- g) le temps d'attente, même s'il est égal à zéro, pour les médicaments vétérinaires administrés aux animaux producteurs d'aliments;
- h) la date de péremption en clair;
- i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- j) les précautions particulières d'élimination de médicaments inutilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu;
- k) les informations imposées en vertu de l'article 26, paragraphe 1, s'il y a lieu;
- l) la mention «à usage vétérinaire».

2. La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise, peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs.

3. Pour autant qu'elles se rapportent à la composition qualitative et quantitative en substances actives des médicaments vétérinaires, les dispositions de l'annexe I, première partie, section A, sont applicables aux informations prévues au paragraphe 1, point b).

4. Les informations prévues au paragraphe 1, points f) à l), doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments dans la ou les langues du pays de mise sur le marché.

Article 59

1. Lorsqu'il s'agit d'ampoules, les informations visées à l'article 58, paragraphe 1, sont à mentionner sur les emballages extérieurs. Par contre, sur les récipients, seules les informations suivantes sont nécessaires:

- la dénomination du médicament vétérinaire,
- la quantité des substances actives,
- la voie d'administration,

- le numéro du lot de fabrication,
- la date de péremption,
- la mention «à usage vétérinaire».

2. En ce qui concerne les petits récipients autres que les ampoules ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues au paragraphe 1, les prescriptions de l'article 58, paragraphes 1, 2 et 3, sont applicables au seul emballage extérieur.

3. Les informations prévues au paragraphe 1, troisième et sixième tirets, doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments dans la ou les langues du pays de mise sur le marché.

Article 60

À défaut d'emballage extérieur, toutes les informations qui, en vertu des articles 58 et 59, devraient figurer sur cet emballage doivent être portées sur le récipient.

Article 61

1. Il est obligatoire de joindre une notice au conditionnement du médicament vétérinaire, à moins que tous les renseignements exigés en vertu du présent article figurent sur le récipient et les emballages extérieurs. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la notice ne concerne que le médicament vétérinaire auquel elle est jointe. La notice doit être rédigée dans la langue ou les langues officielles de l'État membre dans lequel le médicament est mis sur le marché.

2. La notice doit comporter au moins les informations suivantes, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, et approuvées par les autorités compétentes:

- a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant;
- b) dénomination et composition qualitative et quantitative du médicament vétérinaire en substances actives.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées chaque fois que ces dénominations existent;

- c) indications thérapeutiques;
- d) contre-indications et effets indésirables, dans la mesure où ces informations sont nécessaires pour l'utilisation du médicament vétérinaire;

- e) espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, posologie en fonction de ces espèces, mode et voie d'administration, indications pour une administration correcte, s'il y a lieu;
- f) temps d'attente, même s'ils sont égaux à zéro, pour les médicaments vétérinaires administrés à des animaux producteurs d'aliments;
- g) précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- h) informations imposées en vertu de l'article 26, paragraphe 1, s'il y a lieu;
- i) précautions particulières pour l'élimination de médicaments inutilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu.
- date de péremption en clair (mois, année),
 - forme pharmaceutique,
 - contenance du modèle de vente,
 - précautions particulières de conservation, s'il y a lieu,
 - espèces cibles,
 - mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament,
 - numéro du lot de fabrication,
 - numéro d'enregistrement.

3. Les informations visées au paragraphe 2 doivent être rédigées dans la ou les langues du pays de mise sur le marché. Les autres informations doivent être nettement séparées de ces informations.

Article 62

En cas de non-respect des dispositions prévues au présent titre, les autorités compétentes des États membres peuvent procéder, après une mise en demeure à l'intéressé non suivie d'effet, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 63

Les prescriptions des États membres concernant les conditions de délivrance au public, l'indication du prix des médicaments à usage vétérinaire et la propriété industrielle ne sont pas affectées par les dispositions du présent titre.

Article 64

1. Sans préjudice du paragraphe 2, les médicaments homéopathiques vétérinaires doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent titre et identifiés, sur leur étiquetage, par la mention «médicament homéopathique à usage vétérinaire» en caractères clairs et lisibles.

2. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 17, paragraphe 1, portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes, outre l'indication très apparente «médicament homéopathique vétérinaire sans indication thérapeutique approuvée»:

- dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en utilisant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1^{er}, point 8,
- nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant,
- mode d'administration et, si nécessaire, voie d'administration,

TITRE VI

DÉTENTION, DISTRIBUTION EN GROS ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Article 65

1. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la distribution en gros des médicaments vétérinaires soit soumise à la possession d'une autorisation et que la durée de la procédure pour l'octroi de cette autorisation n'excède pas quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande par l'autorité compétente.

Les États membres peuvent exclure la fourniture, par un détaillant à un autre, de petites quantités de médicaments vétérinaires de la définition de la distribution en gros.

2. Pour obtenir l'autorisation de distribution, le demandeur dispose du personnel ayant des compétences techniques, de locaux et équipements adaptés et suffisants, conformes aux exigences relatives à la conservation et à la manipulation des médicaments vétérinaires définies dans l'État membre concerné.

3. Le titulaire de l'autorisation de distribution est tenu de conserver une documentation détaillée, comportant au moins, pour chaque transaction d'entrée ou de sortie, les renseignements suivants:

- a) date;
- b) identification précise du médicament vétérinaire;
- c) numéro du lot de fabrication, date de péremption;
- d) quantité reçue ou fournie;
- e) nom et adresse du fournisseur ou du destinataire.

Une vérification précise est effectuée au moins une fois par an afin de confronter la liste des médicaments entrés et sortis avec les médicaments en stock, toute divergence devant être consignée dans un rapport.

Cette comptabilité est tenue à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de trois ans, au minimum.

4. Les États membres prennent toutes mesures utiles pour assurer que les grossistes ne fournissent de médicaments vétérinaires qu'aux personnes autorisées à exercer des activités de vente au détail conformément à l'article 66 ou à d'autres personnes dûment autorisées à recevoir des médicaments vétérinaires fournis par les grossistes.

Article 66

1. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la vente au détail de médicaments vétérinaires ne soit effectuée que par les personnes qui y sont habilitées en vertu de la législation de l'État membre concerné.

2. Toute personne habilitée en vertu du paragraphe 1 à vendre des médicaments vétérinaires est tenue de tenir une documentation détaillée, comportant, pour chaque transaction d'entrée ou de sortie, les renseignements suivants:

- a) date;
- b) identification précise du médicament vétérinaire;
- c) numéro du lot de fabrication;
- d) quantité reçue ou fournie;
- e) nom et adresse du fournisseur ou du destinataire;
- f) le cas échéant, nom et adresse du vétérinaire qui prescrit les médicaments et copie de l'ordonnance.

Une vérification précise est effectuée au moins une fois par an, et la liste des médicaments entrés et sortis est comparée avec celle des médicaments en stock, toute divergence devant être consignée dans un rapport.

Cette comptabilité est tenue à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de trois ans.

3. Les États membres peuvent limiter le nombre des exigences concernant la documentation détaillée visée au paragraphe 2. Toutefois, ces exigences doivent toujours s'appliquer dans le cas des médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments et qui ne peuvent être délivrés que sur la base d'une prescription vétérinaire ou pour lesquels un temps d'attente doit être observé.

4. Au plus tard le 1^{er} janvier 1992, les États membres communiquent à la Commission la liste des médicaments vétérinaires disponibles qui peuvent être obtenus sans prescription.

Après avoir pris acte de la communication des États membres, la Commission examine s'il y a lieu de proposer des mesures adéquates pour l'établissement d'une liste communautaire de tels médicaments.

Article 67

Sans préjudice de règles communautaires ou nationales plus strictes concernant la délivrance des médicaments vétérinaires et pour protéger la santé humaine et animale, une ordonnance est exigée pour la délivrance au public des médicaments vétérinaires suivants:

- a) les médicaments dont la fourniture ou l'utilisation est soumise à des restrictions officielles, telles que:
 - les restrictions résultant de la mise en œuvre des conventions pertinentes des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes,
 - les restrictions résultant de la législation communautaire;
- b) les médicaments pour lesquels le vétérinaire doit prendre des précautions particulières afin d'éviter tout risque inutile pour:
 - l'espèce cible,
 - la personne qui administre les médicaments à l'animal,
 - le consommateur des aliments obtenus à partir de l'animal traité,
 - l'environnement;
- c) les médicaments destinés à des traitements ou à des processus pathologiques qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs ou à interférer avec eux;
- d) les préparations magistrales destinées aux animaux.

En outre, une ordonnance est exigée pour les nouveaux médicaments vétérinaires contenant une substance active dont l'utilisation dans les médicaments vétérinaires est autorisée depuis moins de cinq ans, à moins que, compte tenu des informations et des détails fournis par le demandeur ou de l'expérience acquise par l'utilisation du médicament dans la pratique, les autorités compétentes ne se soient assurées qu'aucun des critères visés au premier alinéa ne s'applique.

Article 68

1. Les États membres prennent toutes mesures utiles afin que seules les personnes habilitées par leur législation nationale en vigueur possèdent ou aient sous contrôle un médicament vétérinaire ou une substance susceptible d'être utilisée comme médicament vétérinaire et présentant des propriétés anabolisantes, anti-infectieuses, antiparasitaires, anti-inflammatoires, hormonales ou psychotropes.

2. Les États membres établissent une liste des fabricants et distributeurs autorisés à posséder des substances actives susceptibles d'être utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires ayant les propriétés visées au paragraphe 1. Ces per-

sonnes doivent tenir des registres détaillés de toutes les transactions portant sur les substances qui peuvent être utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires et tenir ces registres à la disposition des autorités compétentes à des fins de contrôle durant une période d'au moins trois ans.

3. Les modifications qu'il convient d'apporter à la liste des substances visées au paragraphe 1 sont adoptées selon la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

Article 69

Les États membres veillent à ce que les propriétaires ou le responsable d'animaux producteurs d'aliments puissent justifier de l'acquisition, de la détention et de l'administration de médicaments vétérinaires contenant les substances énumérées à l'article 68; les États membres peuvent étendre cette obligation à d'autres médicaments vétérinaires.

Ils peuvent notamment exiger la tenue d'un registre contenant au moins les indications suivantes:

- a) date;
- b) dénomination du médicament vétérinaire;
- c) quantité;
- d) nom et adresse du fournisseur du médicament;
- e) identification des animaux traités.

Article 70

Par dérogation aux articles 9 et 67, les États membres veillent à ce que les vétérinaires prestataires de services dans un autre État membre puissent emporter en petites quantités ne dépassant pas les besoins quotidiens, pour les administrer aux animaux, des médicaments vétérinaires préfabriqués, autres que des médicaments immunologiques vétérinaires, lorsque ces médicaments ne sont pas autorisés dans l'État membre dans lequel le service est fourni (ci-après dénommé «l'État membre hôte»), si les conditions suivantes sont remplies:

- a) l'autorisation de mise sur le marché visée aux articles 5, 7 et 8 a été délivrée par les autorités compétentes de l'État membre dans lequel le vétérinaire est établi;
- b) les médicaments vétérinaires sont transportés par le vétérinaire dans l'emballage initial du fabricant;
- c) les médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments ont la même composition qualitative et quantitative, en termes de substances actives, que les médicaments autorisés conformément aux articles 5, 7 et 8 dans l'État membre hôte;
- d) le vétérinaire prestataire de services dans un État membre hôte se renseigne sur les bonnes pratiques vétérinaires suivies dans cet État membre et veille au respect du temps d'attente spécifié sur l'étiquette du médicament vétérinaire,

à moins qu'il ne puisse raisonnablement être censé savoir qu'un temps d'attente plus long devrait être prescrit conformément à ces bonnes pratiques vétérinaires;

- e) le vétérinaire ne fournit aucun médicament vétérinaire aux propriétaires ou aux responsables des animaux traités dans l'État membre hôte, à moins que la réglementation de celui-ci ne l'y autorise; dans ce cas, il ne fournit un médicament vétérinaire que pour les animaux dont il a la charge et uniquement les quantités minimales du médicament nécessaires pour achever le traitement des animaux concernés;
- f) le vétérinaire tient des registres détaillés des animaux traités, du diagnostic, des médicaments vétérinaires administrés, de leur dosage, de la durée de traitement et du temps d'attente appliqué. Ces registres sont tenus à la disposition des autorités compétentes de l'État membre hôte, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins;
- g) la gamme et la quantité des médicaments vétérinaires transportés par le vétérinaire ne doivent pas excéder le niveau généralement requis par les besoins quotidiens d'une bonne pratique vétérinaire.

Article 71

1. En l'absence de législation communautaire spécifique concernant l'utilisation de médicaments immunologiques vétérinaires pour le contrôle ou l'éradication d'une maladie des animaux, un État membre peut interdire, conformément à sa législation nationale, la fabrication, l'importation, la détention, la vente, la fourniture et/ou l'utilisation de médicaments immunologiques vétérinaires sur tout ou partie de son territoire, s'il est établi que:

- a) l'administration du médicament à des animaux interfère avec un programme national pour le diagnostic, le contrôle ou l'éradication d'une maladie des animaux ou entraînerait des difficultés à certifier l'absence de contamination des animaux vivants ou des aliments ou d'autres produits obtenus à partir des animaux traités;
- b) la maladie contre laquelle le médicament est supposé conférer une immunité est largement absente du territoire en question.

2. Les autorités compétentes des États membres informent la Commission de chaque cas d'application des dispositions du paragraphe 1.

TITRE VII

PHARMACOVIGILANCE

Article 72

1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour encourager la notification des effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires à l'autorité compétente.

2. Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux vétérinaires et aux autres professionnels de la santé en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés ou des effets indésirables présumés sur l'être humain, en particulier quand la notification est une condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 73

Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées concernant les médicaments vétérinaires autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires dans les conditions normales d'emploi, les États membres établissent un système de pharmacovigilance vétérinaire. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments vétérinaires, notamment leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains, et d'évaluer scientifiquement ces informations.

Ces informations doivent être mises en rapport avec les données disponibles concernant la vente et la prescription des médicaments vétérinaires.

Ce système prend également en compte toutes les informations disponibles sur l'efficacité insuffisante des médicaments vétérinaires par rapport à l'efficacité prévue, sur leur utilisation «hors RCP» sur les études menées pour déterminer la validité du temps d'attente et les risques éventuels pour l'environnement, du fait de l'utilisation du médicament, interprétées conformément aux lignes directrices de la Commission visées à l'article 77, paragraphe 1, dans la mesure où elles peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Article 74

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance.

Cette personne qualifiée est chargée de:

- a) l'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme, y compris aux délégués de la firme, sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au minimum en un endroit précis dans la Communauté;
- b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 75, dans la forme exigée par ces autorités, conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1;
- c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires

nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament vétérinaire concerné;

- d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, notamment les informations relatives aux études de surveillance après mise sur le marché.

Article 75

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus à l'intérieur de la Communauté ou dans un pays tiers.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave et d'effet indésirable sur l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicaments vétérinaires, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance ou qui a été portée à son attention, et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit assurer que tout effet indésirable grave et inattendu présumé et tout effet indésirable présumé sur l'être humain, survenus sur le territoire d'un pays tiers, sont immédiatement notifiés conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1, de sorte que l'agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé en soient informées, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.

4. Dans le cas des médicaments vétérinaires relevant de la directive 87/22/CEE qui ont bénéficié de procédures de reconnaissance mutuelle au sens des articles 21, 22 et 32, paragraphe 4, de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues par les articles 36, 37 et 38 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également garantir que tous les effets indésirables graves présumés et les effets indésirables sur l'être humain, survenus dans la Communauté, sont notifiés dans un format et avec une périodicité à convenir avec l'État membre de référence ou une autorité compétente désignée comme État membre de référence, de manière à être accessibles pour l'État membre de référence.

5. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, les notifications de tout effet indésirable sont soumises à l'autorité compétente sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, soit immédiatement sur demande soit à intervalles réguliers avec la périodicité suivante: tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, annuellement pendant les deux années suivantes et une fois au moment du premier renouvellement. Ensuite, les

rappports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques que présente le médicament vétérinaire.

6. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut demander une modification de la périodicité visée dans le présent article conformément à la procédure fixée par le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission ⁽¹⁾ s'il est applicable.

Article 76

1. L'agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables présumés sur l'être humain conformément aux lignes directrices prévues à l'article 77, paragraphe 1, survenus sur leur territoire, sont mises aussitôt à la disposition de l'agence et des autres États membres, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

3. Les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables présumés sur l'être humain, survenus sur leur territoire, sont mises aussitôt à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

Article 77

1. Afin de faciliter l'échange d'informations en matière de pharmacovigilance à l'intérieur de la Communauté, la Commission, en consultation avec l'agence, les États membres et les parties concernées établira des lignes directrices pour la collecte, la vérification et la présentation des rapports relatifs aux effets indésirables, y compris en ce qui concerne les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations sur la pharmacovigilance vétérinaire conformément à la terminologie adoptée à l'échelon international.

Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne* et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

2. Pour l'interprétation des définitions visées à l'article 1^{er}, points 10 à 16, et des principes énoncés dans le présent titre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices visées au paragraphe 1.

⁽¹⁾ JO L 55 du 11.3.1995, p. 7. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1146/98 (JO L 159 du 3.6.1998, p. 31).

Article 78

1. Quand, à la suite de l'évaluation de données sur la pharmacovigilance vétérinaire, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché pour réduire les indications ou la disponibilité, modifier la posologie, ajouter une contre-indication ou une nouvelle mesure préventive, il en informe immédiatement l'agence, les autres États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. En cas d'urgence, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, à condition que l'agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

Article 79

Toute modification qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions des articles 72 à 78 afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques est adoptée conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

TITRE VIII

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

Article 80

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, que les prescriptions légales concernant les médicaments vétérinaires sont respectées.

Ces inspections sont effectuées par des agents, relevant des autorités compétentes, qui doivent être habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements de fabrication et de commerce ainsi que des laboratoires chargés, par le titulaire de l'autorisation de fabrication, d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 24;
- b) prélever des échantillons;
- c) prendre connaissance de tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 9 octobre 1981, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de fabrication.

2. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication utilisés dans la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires soient totalement validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots.

3. Les agents de l'autorité compétente font rapport, après chacune des inspections mentionnées au paragraphe 1, sur le respect, par le fabricant, des principes et des lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 51. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant soumis à l'inspection.

Article 81

1. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de fabrication justifient l'exécution des contrôles pratiqués sur le médicament vétérinaire et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication, selon les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

2. En vue de l'application du paragraphe 1, les États membres peuvent exiger que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments immunologiques vétérinaires soumettent aux autorités compétentes une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 55.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments immunologiques vétérinaires doit s'assurer que des échantillons représentatifs de chaque lot de médicaments vétérinaires sont gardés en stock, en quantité suffisante, au moins jusqu'à leur date limite d'utilisation, et il doit les fournir rapidement, sur demande, aux autorités compétentes.

Article 82

1. Lorsqu'il l'estime nécessaire, un État membre peut exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament immunologique vétérinaire soumette au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire agréé par l'État membre des échantillons des lots du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation.

Dans le cas d'un lot fabriqué dans un autre État membre contrôlé par l'autorité compétente d'un autre État membre et déclaré conforme aux spécifications nationales, un tel contrôle ne peut avoir lieu qu'après l'examen des comptes rendus de contrôle du lot en question et la notification à la Commission et dans la mesure où la différence des conditions vétérinaires entre les deux États membres concernés le justifie.

2. Sauf dans le cas où la Commission est informée qu'un délai plus long est nécessaire pour achever les analyses, les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours suivant la réception des échantillons. Les résultats de cet examen sont notifiés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les mêmes délais.

3. Avant le 1^{er} janvier 1992, les États membres notifient à la Commission les médicaments vétérinaires immunologiques soumis à contrôle obligatoire officiel préalablement à leur mise sur le marché.

Article 83

1. Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît:

- a) que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation ou ultérieurement;
- b) que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut sur l'espèce animale qui a fait l'objet du traitement;
- c) que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;
- d) que le temps d'attente indiqué est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;
- e) que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.

Cependant, en attendant les réglementations communautaires, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire, si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux;

- f) que les renseignements figurant dans le dossier en vertu des dispositions de l'article 12, de l'article 13, paragraphe 1, et de l'article 27 sont erronés;
- g) que les contrôles visés à l'article 81, paragraphe 1, n'ont pas été effectués;
- h) que l'obligation visée à l'article 26, paragraphe 2, n'a pas été respectée.

2. L'autorisation peut être suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu:

- a) que les renseignements figurant dans le dossier, en vertu des dispositions de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, n'ont pas été modifiés conformément à l'article 27, paragraphes 1 et 5;
- b) que tout élément nouveau visé à l'article 27, paragraphe 3, n'a pas été transmis aux autorités compétentes.

Article 84

1. Sans préjudice des dispositions prévues à l'article 83, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament vétérinaire soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsque:

- a) il apparaît que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation ou ultérieurement, en vertu de l'article 27, paragraphe 5;
- b) l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut sur l'espèce animale qui a fait l'objet du traitement;
- c) le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;

- d) le temps d'attente indiqué est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;
- e) les contrôles visés à l'article 81, paragraphe 1, n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.
2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

Article 85

1. L'autorité compétente d'un État membre suspend ou retire l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 45 n'est plus respectée.
2. L'autorité compétente d'un État membre, outre les mesures prévues à l'article 84, peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci en cas de non-respect des dispositions relatives à la fabrication ou à l'importation en provenance de pays tiers.

Article 86

Les dispositions du présent titre sont en outre applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires.

Article 87

Les États membres prennent les dispositions appropriées pour encourager les vétérinaires et autres professionnels concernés à faire rapport aux autorités compétentes sur tout effet indésirable des médicaments vétérinaires.

TITRE IX

COMITÉ PERMANENT

Article 88

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter l'annexe I au progrès technique sont arrêtées conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

Article 89

1. La Commission est assistée par un comité permanent des médicaments vétérinaires pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments vétérinaires (ci-après dénommé «comité permanent»).

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Le comité permanent adopte son règlement intérieur.

TITRE X

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article 90

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées, en particulier pour garantir le respect des exigences retenues pour l'autorisation de fabrication ou pour l'autorisation de mise sur le marché.

Sur demande motivée, les États membres communiquent aussitôt aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 80, paragraphe 3. Si, au vu des rapports, l'État membre destinataire des rapports estime qu'il ne peut accepter les conclusions adoptées par les autorités compétentes de l'État membre où le rapport a été établi, il en informe les autorités compétentes concernées en exposant les raisons; il peut demander des informations supplémentaires. Les États membres concernés s'efforcent de parvenir à un accord. Si nécessaire, en cas de divergence de vues grave, la Commission est informée par l'un des États membres concernés.

Article 91

1. Chaque État membre prend toutes dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation de mise sur le marché soient immédiatement portées à la connaissance de l'agence ainsi que toutes les décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance, de retrait du marché et leurs motifs.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament vétérinaire du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité de ce médicament ou la protection de la santé publique. Les États membres veillent à ce que cette information soit portée à la connaissance de l'agence.

3. Les États membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 et susceptibles d'affecter la protection de la santé dans les pays tiers soit portée sans délai à la connaissance

des organisations internationales compétentes, avec copie à l'agence.

Article 92

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et l'innocuité des médicaments homéopathiques vétérinaires fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté, notamment celles mentionnées aux articles 90 et 91.

Article 93

1. À la demande d'un fabricant ou d'un exportateur de médicaments vétérinaires ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient que ce fabricant possède l'autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats, les États membres respectent les conditions suivantes:

- a) ils tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;
- b) ils fournissent, pour les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire, le résumé des caractéristiques du produit, approuvé conformément à l'article 25 ou, à défaut, un document équivalent.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes, pour l'établissement du certificat visé au paragraphe 1, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

Article 94

Toute décision des autorités compétentes des États membres visée dans la présente directive ne peut être prise que pour les raisons énumérées dans la présente directive et doit être motivée de façon précise.

Elle est notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

Chaque État membre publie dans son Journal officiel les autorisations de mise sur le marché ainsi que les décisions de retrait.

Article 95

Les États membres ne permettent pas que des denrées alimentaires destinées à la consommation humaine proviennent d'animaux ayant été soumis à des essais de médicaments, sauf si des limites maximales de résidus ont été fixées par la Communauté en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 et qu'un temps d'attente approprié a été instauré en vue de garantir le respect de cette limite maximale dans les aliments.

TITRE XI

DISPOSITIONS FINALES

Article 96

Les directives 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE et 92/74/CEE, telles que modifiées par les directives figurant à l'annexe II, partie A, sont abrogées, sans préjudice des obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition figurant à l'annexe II, partie B.

Les références faites aux directives abrogées s'entendent comme faites à la présente directive et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe III.

Article 97

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 98

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 6 novembre 2001.

Par le Parlement européen

La présidente

N. FONTAINE

Par le Conseil

Le président

D. REYNERS

ANNEXE I

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, D'INNOCUITÉ, PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans l'«Avis aux demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires dans les États membres de la Communauté européenne», publié par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume V: *Les médicaments vétérinaires*.

Les demandeurs devront constituer le dossier de demande de mise sur le marché en tenant compte des notes explicatives de la Communauté relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*.

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation des risques/avantages qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement à l'autorité compétente.

Les États membres doivent veiller à ce que toutes les expériences sur des animaux soient exécutées en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ⁽¹⁾.

Les dispositions prévues au titre I^{er} de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires.

Les dispositions prévues au titre II de la présente annexe s'appliquent aux médicaments immunologiques vétérinaires.

TITRE PREMIER

Exigences relatives aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires

PREMIÈRE PARTIE

Résumé du dossier

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

Le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives ainsi que par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du médicament pour la vente.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le nombre et les titres des volumes de documentation présentés à l'appui de sa demande et, le cas échéant, les échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document prouvant que le fabricant est autorisé à produire les médicaments vétérinaires en question, défini à l'article 44, ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, une copie de tous les résumés des caractéristiques du produit selon l'article 14 tels qu'approuvés par les États membres, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le demandeur doit proposer un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 14.

⁽¹⁾ JO L 358 du 18.12.1986, p. 1.

En outre, le demandeur fournit un ou plusieurs échantillons ou des maquettes du modèle-vente du médicament vétérinaire accompagnés, s'il y a lieu, de la notice.

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, des rapports d'experts doivent être présentés sur la documentation analytique, la documentation toxico-pharmacologique, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques.

Chaque rapport d'expert doit consister en une évaluation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément à la présente directive et doit faire apparaître toutes les données utiles pour cette évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité du médicament en cause sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises aux informations contenues dans la documentation de base.

Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert; il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont déclarés.

DEUXIÈME PARTIE

Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires

Toutes les méthodes d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées; les résultats des études de validation doivent être fournis.

La ou les méthodes d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point c), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Composition qualitative

Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description:

- de la ou des substances actives,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique — capsules, gélules, etc. — destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 12, paragraphe 3, point c):

- pour les produits 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,

- 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 une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE du Conseil du 12 décembre 1977 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration ⁽¹⁾.

3. Composition quantitative

- 3.1. Pour donner la «composition quantitative» de toutes les substances actives du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque substance active, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. 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.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées:

- pour les préparations injectables 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,
 - pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenu dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,
 - pour des sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.
- 3.2. Les substances actives à l'état de composés ou des dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.
- 3.3. Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans l'un des États membres, 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 autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière pour cette même substance active.

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des composants et du récipient; de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point d), est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum:

- l'évocation des diverses étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipient pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des substances disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,

⁽¹⁾ JO L 11 du 14.1.1978, p. 18. Directive modifiée en dernier lieu par l'acte d'adhésion de 1985.

- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle du produit fini,
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

1. Pour l'application de la présente section, il faut entendre par «matières premières» tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés à la section A, point 1.

Dans le cas:

- d'une substance active qui n'est pas décrite dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un État membre,
- ou
- d'une substance active décrite dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquelles les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriquée par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les substances actives, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1.1. *Matières premières inscrites dans les pharmacopées*

Les monographies de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point i). Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée de l'un des États membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

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 faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Elles 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 prétenue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première 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; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

1.2. *Matières premières non inscrites dans une pharmacopée*

Les composants ne figurant à 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 section A, 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, s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. 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 de la substance, et en essais devant être pratiqués de routine;
- d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;
- e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut 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;
- f) lorsque des matériaux d'origine animale sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;
- g) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

1.3. *Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité*

Les informations ci-après concernant les substances actives inscrites ou non dans les pharmacopées, sont fournies en tant qu'éléments de la description générale des substances actives, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament:

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau ⁽¹⁾.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

2. 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 et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

- 2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

⁽¹⁾ Les autorités compétentes peuvent également demander les valeurs du pK/pH, si elles estiment que ces informations sont indispensables.

- 2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérums ainsi qu'autres matières d'origine biologique et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

Si la présence d'agents incidents potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans le cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation; cela doit être validé.

D. MESURES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, et leurs révisions, qui sont publiées par la Commission dans le volume 7 de la publication «La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne».

E. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

F. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

1. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

Les dispositions des monographies générales de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, d'un État membre, s'appliquent à tous les produits définis à cet égard.

Si les méthodes et les limites des essais pratiqués ne sont pas celles qui figurent à la *Pharmacopée européenne* ni, à défaut, à la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en cause répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

1.1. *Caractères généraux du produit fini*

Certains contrôles de caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la *Pharmacopée européenne* ou à la pharmacopée nationale des États membres; il en est de même dans le cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution de la ou des substances actives; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si les autorités compétentes de l'État membre concerné l'estiment nécessaire.

1.2. *Identification et dosage de la ou des substances actives*

L'identification et le dosage de la ou des substances actives seront réalisés, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de substance active ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de substance active dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels 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 sur des produits intermédiaires de la fabrication; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique *in vitro* ou *in vivo* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra 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 procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies à la section B font apparaître un surdosage important en substance active pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance, avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

1.3. *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.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste annexée à la directive 78/25/CEE.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre composant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

1.4. *Essais d'innocuité*

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

G. CONTRÔLES DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points f) et i), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de validité.

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée du produit reconstitué, en fournissant à l'appui les contrôles de stabilité appropriés.

Pour les flacons contenant plusieurs doses, la durée de validité du flacon après un premier prélèvement doit être justifiée par des contrôles de stabilité.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation et les procédures d'analyse.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour usage interne.

TROISIÈME PARTIE

Essais d'innocuité et étude des résidus

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

Les États membres doivent veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire prévues par la directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 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 ⁽¹⁾ et la directive 88/320/CEE du Conseil du 9 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire ⁽²⁾.

A. ESSAIS D'INNOCUITÉ

Chapitre premier

Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence:

- 1) l'éventuelle toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;
- 2) les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire ou de la substance contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle de denrées alimentaires;
- 3) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
- 4) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats. En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les dangers liés à son emploi.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il doit être considéré comme une substance active.

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 29. Directive modifiée par la directive 1999/11/CE de la Commission (JO L 77 du 23.3.1999, p. 8).

⁽²⁾ JO L 145 du 11.6.1988, p. 35. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/12/CE de la Commission (JO L 77 du 23.3.1999, p. 22).

2. Pharmacologie

Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale car elles permettent de mettre à jour les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales expérimentales et chez les espèces animales de destination doivent être incluses dans la quatrième partie.

D'autre part, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament.

Voilà pourquoi 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.

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prévoir:

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination,
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme,
- 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 la durée précédant leur apparition et la rémission.

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné. Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou semblable à celle préconisée pour l'animal de destination. S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés. Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies reconnues à l'échelle internationale.

3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-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.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux non producteurs d'aliments, 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 du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux producteurs d'aliments, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. L'expérimentateur doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. La durée de l'essai doit être de quatre-vingt-dix jours au minimum. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans les cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais par administration répétée peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie, chapitre 1^{er}, section B. 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.

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction y compris la tératogénicité

3.4.1. Étude des effets au niveau de la reproduction

Cette étude a pour objet d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration du médicament ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux producteurs d'aliments, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations. La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F2. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

3.4.2. Étude des effets embryotoxiques et fœtotoxiques y compris la tératogénicité

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, dont la tératogénicité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin. Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du niveau de représentativité statistique devant être atteint par les résultats. L'étude sur le rongeur peut être associée à l'étude des effets sur la fonction reproductrice.

Dans le cas de substances ou médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude des effets embryotoxiques/fœtotoxiques, y compris la tératogénicité sera exigée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination, si le produit est destiné à des animaux qui pourraient être utilisés pour l'élevage.

3.5. Mutagénicité

L'épreuve de mutagénicité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations transmissibles du matériel génétique cellulaire.

Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires.

Le nombre et le type d'examens ainsi que les critères appliqués à l'appréciation de leurs résultats dépendront de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.6. Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité à long terme seront généralement requises pour les substances auxquelles seront exposés des êtres humains, dans le cas où:

- ces substances présentent une analogie chimique étroite avec un agent cancérigène connu,
- il est apparu lors de l'étude des effets mutagènes qu'un effet cancérigène est à craindre,
- ces substances ont induit l'apparition de manifestations suspectes lors de l'étude de la toxicité.

La conception et l'appréciation des résultats des études de cancérogénéité doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.7. *Dérogations*

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, des essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où:

- il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale,
ou si
- le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (implants mammaires).

4. **Autres prescriptions**

4.1. *Immunotoxicité*

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à l'expérimentateur d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire.

L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doit tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2. *Propriétés microbiologiques des résidus*

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus présentent des inconvénients d'ordre technologique pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

4.3. *Observations chez l'homme*

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les composants du médicament vétérinaire sont employés comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause doivent être mentionnés dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation du médicament vétérinaire, le cas échéant, à la lumière d'essais ou de documents bibliographiques; 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.

5. **Écotoxicité**

5.1. L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1.

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

Lors de la première étape, l'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte:

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à l'expérimentateur de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'étendue et de la durée de l'exposition du produit à l'environnement et des renseignements sur ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par la présente directive.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne:

- le devenir et le comportement dans le sol,
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air,
- les effets sur les organismes aquatiques,
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ⁽¹⁾, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre:

- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) la description détaillée de la substance à l'étude comprenant:
 - la dénomination commune internationale (DCI),
 - la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA),
 - le numéro du *Chemical Abstract Service* (CAS),
 - la classification thérapeutique et pharmacologique,
 - les synonymes et abréviations,
 - la formule structurale,
 - la formule moléculaire,
 - le poids moléculaire,
 - le degré de pureté,
 - la composition qualitative et quantitative des impuretés,

⁽¹⁾ JO 196 du 16.8.1967, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2000/33/CE de la Commission (JO 136 du 8.6.2000, p. 90).

- la description des propriétés physiques,
 - le point de fusion,
 - le point d'ébullition,
 - la pression de vapeur,
 - la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
 - la densité,
 - les spectres de réfraction, de rotation, etc.;
- c) un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF);
- d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. À titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;
- e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;
- f) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à la sécurité du produit sur les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination et sur ses effets indésirables possibles, son champ d'application, les doses actives et les incompatibilités éventuelles;
- g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (DJA);
- h) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;
- i) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;
- j) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets indésirables et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination;
- k) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des informations visées ci-dessus, élaborée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les essais de sécurité pertinents et de références bibliographiques exactes.

B. ÉTUDE DES RÉSIDUS

Chapitre premier

Conduite des essais

1. Introduction

Pour l'application de la présente directive, on entend par «résidus» toutes les substances actives ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la santé humaine et/ou inconvénient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.

Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:

- 1) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent;
- 2) la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvénient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;
- 3) l'existence de méthodes de contrôle pratiques de routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

2.1. Pharmacocinétique (*absorption, distribution, biotransformation, excrétion*)

L'étude pharmacocinétique des résidus de médicaments vétérinaires a pour objet d'apprécier l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion du produit chez l'espèce de destination.

Le produit final, ou une préparation équivalente d'un point de vue biologique, est administré à l'espèce de destination à la dose maximale recommandée.

L'étendue de l'absorption du médicament en fonction du mode d'administration doit faire l'objet d'une description détaillée. S'il a été démontré que la résorption des produits destinés à une application topique est négligeable, des études complémentaires sur les résidus ne sont pas exigées.

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite; la possibilité de fixation à une protéine du plasma, ou le passage dans le lait ou dans les œufs ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés.

Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

2.2. Déplétion des résidus

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 délai d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à des temps variés après la dernière administration du médicament à l'animal soumis à l'essai en appliquant des méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées; le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

3. Méthode d'analyse de routine pour la détermination des résidus

Il convient de proposer des procédures analytiques réalisables au cours d'un examen de routine et dont le degré de sensibilité permet de détecter avec certitude tout dépassement des limites légalement autorisées de la teneur en résidus.

La méthode analytique proposée, qui doit être décrite en détail, doit être validée et suffisamment simple pour être utilisable dans des conditions normales de contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées:

- spécificité,
- exactitude, y compris la sensibilité,
- précision,
- limite de détection,
- limite de quantification,
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire,
- sensibilité aux interférences.

Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode analytique proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux résidus doit comprendre:

- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) une description détaillée du médicament comprenant:
 - la composition,
 - le degré de pureté,
 - l'identification du lot,
 - la relation avec le produit fini,
 - l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées,
 - la position des atomes marqués dans la molécule;
- c) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression d'un quelconque des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées;
- d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;
- e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;
- f) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, en précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés; d'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur;
- g) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des éléments cités ci-dessus à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

QUATRIÈME PARTIE

Essais précliniques et cliniques

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions de la présente partie.

Chapitre premier

Exigences d'ordre préclinique

Des études précliniques sont exigées pour établir l'activité pharmacologique et la tolérance du produit.

A. PHARMACOLOGIE

A.1. **Pharmacodynamie**

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, elle doit décrire de manière adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique globale de la substance active, en visant spécialement la possibilité d'effets indésirables. En général, il convient d'explorer les principales fonctions.

Il incombe à l'expérimentateur d'étudier l'effet de la voie d'administration, de la formule, etc. sur l'activité pharmacologique de la substance active.

Les recherches doivent être d'autant plus poussées que la dose recommandée se rapproche de la dose susceptible de produire des effets indésirables.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique doit être fournie.

Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée doit également être étudiée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, les études pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique doivent mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets indésirables. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

A.2. **Pharmacocinétique**

Pour les nouvelles substances actives, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques peuvent être classés selon leur appartenance à deux principaux domaines:

- i) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la déposition du corps, le ou les volumes de distribution, le temps de persistance moyen, etc.;
- ii) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre le régime d'administration, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments avec un maximum d'efficacité et de sécurité. Ces études sont particulièrement utiles pour aider le clinicien à établir le régime d'administration (voie et site d'administration, posologie, fréquence et nombre des administrations, etc.) et à l'adapter à certains paramètres de la population (par exemple l'âge, la maladie). Chez certains animaux, ces études sont plus efficaces que les études classiques par titration, et, d'une manière générale, elles fournissent davantage d'informations.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association déterminée ne sont pas exigées si le fait que l'administration des substances actives sous la forme d'une association déterminée ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques peut être justifié.

A.2.1. **Biodisponibilité/bioéquivalence**

Il convient d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence:

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament est comparée à la formule existante,
- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie,
- dans tous les cas visés à l'article 13, paragraphe 1.

B. TOLÉRANCE CHEZ L'ANIMAL DE DESTINATION

Cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser, sur toutes les espèces animales de destination, des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose tolérée suffisamment large pour établir une marge de sécurité adéquate et les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées, dans la mesure où il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte de la valeur des animaux utilisés, qui peut être très élevée.

Le médicament est administré par la voie d'administration recommandée au moins.

C. RÉSISTANCE

Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux.

Chapitre II

Exigences d'ordre clinique

1. Principes généraux

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou de fournir des preuves à l'appui de l'effet du médicament vétérinaire administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de ses modalités d'emploi, de ses effets indésirables éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui que l'on obtient avec un *placebo* ou sans traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà utilisé dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire principalement destiné à être utilisé pour améliorer la performance, il convient d'accorder une attention particulière:

- au rendement du produit d'origine animale,
- à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique),
- à la valeur alimentaire et à la croissance de l'animal,
- à l'état de santé général de l'animal.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans les conditions d'utilisation.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique parce que:

- a) les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets;
- b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets,

l'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'avec les réserves suivantes:

- a) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription vétérinaire et, le cas échéant, son administration ne peut se faire que sous contrôle vétérinaire strict;
- b) la notice et toute information doivent attirer l'attention du vétérinaire sur le fait que, sous certains aspects, les renseignements existants sur le médicament en question sont encore incomplets.

2. Conduite des essais

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

Avant le début de l'essai, 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. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58, 59 et 60 relative à l'étiquetage des médicaments vétérinaires s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention «pour essais cliniques vétérinaires uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

Chapitre III

Renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier sur l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles.

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective de la demande. Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

1. Fiches d'observations précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats:

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques.

Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

En outre, toutes les études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants:

- a) un résumé;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Si une partie ou l'ensemble de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

2.1. Fiches d'observations 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.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit:

- a) nom, adresse, fonction et titres de l'expérimentateur responsable;
- b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux;

- c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais à l'aveugle, et précisant la voie d'administration, le plan des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;
- d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments;
- e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente;
- f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir;
- g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc.);
- h) identification précise de la préparation d'essai utilisée pour l'essai clinique;
- i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);
- j) durée du traitement et période d'observation subséquente;
- k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et dans ce cas, sur les interactions constatées;
- l) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication); la mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique;
- m) toutes informations sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;
- n) incidence sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);
- o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;
- p) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points a) à p) font défaut, une justification doit être fournie.

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.

2.2. *Résumé et conclusions des observations cliniques*

Les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment:

- a) le nombre de témoins, le nombre d'animaux 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:
 - n'ont reçu aucun traitement,
 - ont reçu un *placebo*,
 - ont reçu un autre médicament autorisé à effet connu,
 - 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 relatives à l'incidence sur la performance (par exemple ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments);
- 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 appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité dans les conditions d'utilisation envisagée, sur l'effet thérapeutique du médicament avec toutes les précisions utiles 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 ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

Pour les associations médicamenteuses spécialisées, l'expérimentateur doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des substances actives en cause.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

TITRE II

Exigences concernant les médicaments immunologiques vétérinaires

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication des maladies des animaux, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

CINQUIÈME PARTIE

Résumé du dossier

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

Le médicament immunologique vétérinaire qui fait l'objet de la demande doit être identifié par son nom et par le nom des substances actives, ainsi que par son dosage et sa forme pharmaceutique, la méthode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du produit pour la vente.

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être mentionnés ainsi que le nom et l'adresse des fabricants et des locaux où ont lieu les différentes étapes de la fabrication (y compris le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur doit préciser le nombre et les titres des volumes de documentation fournis à l'appui de la demande et mentionner, le cas échéant, la nature des échantillons fournis.

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments immunologiques vétérinaires, conformément à l'article 44 (accompagné d'une brève description des locaux où a lieu la production). Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Le demandeur doit également soumettre une liste des pays dans lesquels une autorisation a été accordée ainsi qu'une copie de tous les résumés des caractéristiques du produit, conformément à l'article 14 reconnus par les États membres, et enfin une liste des pays dans lesquels une demande a été déposée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le demandeur doit présenter un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 14.

Il incombe, en outre, au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la présentation pour la vente du médicament immunologique vétérinaire accompagnés, s'il y a lieu, de la notice.

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, il convient de fournir des rapports d'experts sur tous les aspects de la documentation.

Chaque rapport d'expert doit consister en une appréciation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément à cette directive et doit mettre en évidence toutes les données utiles pour l'évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament en question sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes seront résumées en annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés doivent comporter des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation principale.

Tout rapport d'expert doit être préparé par une personne ayant les qualifications et l'expérience appropriées. Il doit porter la signature de l'expert et l'indication de la date à laquelle il a été établi. Il convient d'y joindre de brèves informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'expert. Les relations professionnelles de l'expert avec le demandeur doivent être précisées.

SIXIÈME PARTIE

Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments immunologiques vétérinaires

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées; les résultats des études de validation doivent être fournis.

Là où les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes, le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de fabrication. Pour des procédures d'analyse figurant dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point c), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Composition qualitative

Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament immunologique vétérinaire, il faut entendre la désignation ou la description:

- de la ou des substances actives,
- des composants des adjuvants,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament immunologique vétérinaire sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. Par «termes usuels» destinés à désigner les composants du médicament immunologique vétérinaire, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 12, paragraphe 3, point c):

- 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,

- 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 sont désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE.

3. Composition quantitative

Pour donner la «composition quantitative» des substances actives du médicament immunologique vétérinaire, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéine spécifique, 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 de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant à la section B.

Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.

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 l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des composants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION DU PRODUIT FINI

La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point d), est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum:

- l'évocation des diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques ou effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique,
- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini,
- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication,
- une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés,
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

Pour l'application de la présente section, il faut entendre par «matières premières» tous les composants utilisés dans la production du médicament immunologique vétérinaire. Les milieux de culture utilisés pour la production de la substance active sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas:

- d'une substance active qui n'est pas décrite dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un État membre,
- ou
- d'une substance active décrite dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquelles les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les composants mis en œuvre. Ces renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. **Matières premières inscrites dans les pharmacopées**

Les monographies de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point i). Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par une référence détaillée à la pharmacopée en cause.

La référence à l'une quelconque des pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée nationale concernée. Dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première 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 faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, 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 de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le demandeur 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.

Lorsqu'une matière première 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; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction. Pour les substances actives, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. **Matières premières non inscrites dans une pharmacopée**

2.1. *Matières premières d'origine biologique*

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.

La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de lignées cellulaires établies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués; il faut utiliser des mélanges définis de matières premières.

L'origine et l'historique des matières premières doivent être indiqués et documentés. 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.

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 les contaminations par des agents incidents doivent être recherchées.

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:

- une description détaillée de l'origine des matières premières,
- une description détaillée de tout traitement appliqué, purification et inactivation accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de fabrication,
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

Si la présence d'agents incidents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou n'être utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination et/ou l'inactivation des agents contaminants. Cette élimination ou inactivation devra être démontrée.

Si des banques de cellules sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisés pour la production.

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la souche.

Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, le cas échéant, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

2.2. *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:

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section A, point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques,
- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la *Pharmacopée européenne*,
- la fonction de la matière première,
- les méthodes d'identification,
- les essais de pureté décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques; une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée,
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation.

D. MESURES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, et leurs révisions, qui sont publiées par la Commission dans le volume 7 de la publication «La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne».

E. CONTRÔLES AU COURS DE LA PRODUCTION

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit final.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

F. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. 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 à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit doivent figurer parmi les essais du produit fini, même s'ils ont été effectués en cours de fabrication.

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, l'indice de réfraction, 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 dosage de la ou des substances actives

Dans tous les cas, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour être facilement reproductibles.

Le dosage de l'activité biologique de la ou des substances actives est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit également être effectué.

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des substances actives, très nombreuses ou en très 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 sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à sa formule du médicament immunologique vétérinaire commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

Pour autant que l'on dispose de méthodes d'analyse, la quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés.

4. Identification et dosage des composants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent, au moins, faire l'objet d'une identification.

La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste annexée à la directive 78/25/CEE.

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.

5. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la septième partie de la présente annexe, des contrôles d'innocuité doivent figurer au dossier. Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

6. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents incidents ou d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament immunologique vétérinaire, la méthode et les conditions de fabrication.

7. Inactivation

L'inactivation doit, dans la mesure du possible, être vérifiée dans le récipient final du produit.

8. Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

9. Constance entre les lots

La reproductibilité d'un lot à l'autre de l'efficacité du produit et de sa conformité aux spécifications doit être garantie par des contrôles de la teneur en substance active pratiqués, soit sur le produit final en vrac, soit sur chaque lot de produit fini, à l'aide de méthodes *in vitro* ou *in vivo*, comportant si possible des produits de référence appropriés, avec un intervalle de confiance adéquat; dans certains cas exceptionnels, ces contrôles peuvent avoir lieu à une étape intermédiaire, la plus tardive possible, du procédé de fabrication.

G. ESSAIS DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points f) et i), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée. Ces recherches doivent toujours être des études en temps réel; elles doivent, en outre, porter sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique.

Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans toutes les conditions de conservation proposées.

Dans le cas de produits administrés dans des aliments, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de validité du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de validité proposée pour le produit reconstitué.

SEPTIÈME PARTIE**Essais d'innocuité****A. INTRODUCTION**

1. Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques éventuels associés au médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal; ces risques doivent être appréciés par rapport aux avantages potentiels du médicament.

Pour les médicaments immunologiques vétérinaires constitués d'organismes vivants, notamment d'organismes transmissibles par les animaux vaccinés, il y a lieu d'apprécier le risque éventuel auquel sont exposés les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée à l'organisme en question.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions de la section B.
3. Les États membres doivent veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire prévus par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.
2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.
3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

C. ESSAIS DE LABORATOIRE**1. Innocuité de l'administration d'une dose**

Le médicament immunologique vétérinaire doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à toutes les espèces et catégories auxquelles il est destiné. Les animaux doivent être placés en observation et les signes de réaction locale ou systémique recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que 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.

Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examens devant toutefois durer quatorze jours, au moins, après l'administration.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Une surdose de médicament immunologique vétérinaire doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces cible les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, sont consignés.

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant les quatorze jours suivant l'administration au moins.

3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose

L'administration réitérée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur l'une des espèces cible les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant quatorze 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 chaque fois que certaines 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 et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs.

Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1.

5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament immunologique vétérinaire 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**6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin**

La diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin 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 auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant.

6.2. *Dissémination dans le corps de l'animal vacciné*

L'organisme utilisé comme vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait, ainsi que dans les sécrétions nasales, 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. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux d'élevage contre des maladies zoonotiques bien établies.

6.3. *Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués*

La réversion vers la virulence doit être étudiée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit final au niveau duquel l'organisme est le plus faiblement atténué. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins cinq passages sur des animaux de l'espèce cible et, si une déficience au niveau de la réplication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, une propagation *in vitro* de l'organisme peut être effectuée entre deux passages *in vivo*. Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

6.4. *Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin*

D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche utilisée comme vaccin (par exemple le neurotropisme).

6.5. *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 examinée.

7. **Étude des résidus**

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments immunologiques vétérinaires. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés. De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des maladies zoonotiques, il faut, en plus des études décrites au point 6.2, déterminer les résidus à l'endroit de l'injection.

Un temps d'attente doit être proposé, dont le bien-fondé doit être apprécié en relation avec toutes les études effectuées sur les résidus.

8. **Interactions**

Toute interaction connue avec d'autres produits doit être indiquée.

D. **ÉTUDES SUR LE TERRAIN**

Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain doivent être présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

E. **ÉCOTOXICITÉ**

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament immunologique vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas. L'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte:

— des espèces-cibles et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),

- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments,
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue l'écotoxicité éventuelle du produit. Il doit à cet effet étudier l'étendue et la durée de l'exposition de l'environnement au produit et les renseignements relatifs à ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par cette directive. À chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

HUITIÈME PARTIE

Essais d'efficacité

A. INTRODUCTION

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux dispositions suivantes.
3. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

4. Avant le début de l'essai, 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. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.
5. À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58, 59 et 60 s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention «pour essais cliniques vétérinaires uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épizootiques.
2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire.

Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande des autorités compétentes. L'expérimentateur doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible.

Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce cible, et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.
4. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires plurivalents et les associations médicamenteuses, 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 faut prouver leur compatibilité.
5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du produit à l'efficacité du plan dans son ensemble doit être démontré.
6. Il faut utiliser une dose correspondant à la quantité de produit préconisée dans le mode d'emploi et dont le titre ou l'activité est minimal qui fait l'objet de la demande d'autorisation.
7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
8. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. ESSAIS DE LABORATOIRE

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'espèce cible une provocation après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées. Les conditions dans lesquelles est réalisée la provocation doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration de la provocation.
2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique vétérinaire à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

D. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

1. Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain sont présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.
2. Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

NEUVIÈME PARTIE

Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments immunologiques vétérinaires

A. INTRODUCTION

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux septième et huitième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les septième et huitième parties fait défaut, une justification doit être fournie.

B. ÉTUDES DE LABORATOIRE

Pour toute étude, il faut présenter:

- 1) un résumé;
- 2) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;

- 3) un plan 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 plan et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
- 4) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement *placebo* ou non;
- 5) 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 brutes 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.;
- 6) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables;
- 7) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 8) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée dans la programmation des essais, et la variance entre les résultats;
- 9) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- 10) toutes précisions sur les médicaments (autres que celui mis à l'essai), administrés au cours de la période d'examen;
- 11) une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif, ils doivent comporter:

- 1) un résumé;
- 2) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
- 3) le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
- 4) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, 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;
- 5) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement *placebo* ou non;
- 6) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;
- 7) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;
- 8) 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;
- 9) toutes les observations cliniques et les résultats d'études, 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 doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;
- 10) les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);
- 11) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 12) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- 13) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

- 14) toutes précisions sur les médicaments (autres que celui mis à l'essai), administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen; une description détaillée de toute interaction observée;
- 15) une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

D. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux septième et huitième parties doivent être formulées. Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire.

E. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé à la section A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

ANNEXE II

PARTIE A

**Directives abrogées, avec leurs modifications successives
(visées à l'article 96)**

Directive 81/851/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 1)
 Directive 90/676/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 15)
 Directive 90/677/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 26)
 Directive 92/74/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 12)
 Directive 93/40/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 31)
 Directive 2000/37/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 25)

Directive 81/852/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 16)
 Directive 87/20/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 34)
 Directive 92/18/CEE du Conseil (JO L 97 du 10.4.1992, p. 1)
 Directive 93/40/CEE du Conseil
 Directive 1999/104/CE de la Commission (JO L 3 du 6.1.2000, p. 18)

PARTIE B

**Liste des délais de transposition en droit national
(visés à l'article 96)**

Directive	Date limite de transposition
Directive 81/851/CEE	9 octobre 1983
Directive 81/852/CEE	9 octobre 1983
Directive 87/20/CEE	1 ^{er} juillet 1987
Directive 90/676/CEE	1 ^{er} janvier 1992
Directive 90/677/CEE	20 mars 1993
Directive 92/18/CEE	1 ^{er} avril 1993
Directive 92/74/CEE	31 décembre 1993
Directive 93/40/CEE	1 ^{er} janvier 1995
	1 ^{er} janvier 1998 (art. 1, point 7)
Directive 1999/104/CE	1 ^{er} janvier 2000
Directive 2000/37/CE	5 décembre 2001

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1, points 1 et 2	art. 1, points 1 et 2	art. 1, par. 1			
art. 1, point 3		art. 1, par. 2, 2 ^e tiret			
art. 1, point 4	art. 1, point 3	art. 1, par. 1			
art. 1, points 5 et 6		art. 1, par. 2, 3 ^e et 4 ^e tirets			
art. 1, point 7				art. 1, par. 2	
art. 1, point 8					art. 1
art. 1, point 9		art. 5, al. 3, point 8			
art. 1, points 10 à 16		art. 42 <i>ter</i> , al. 1			
art. 1, point 17		art. 50 <i>bis</i> , par. 1, al. 2			
art. 1, point 18		art. 16, par. 1			
art. 1, point 19		art. 18, par. 1, note de bas de page			
art. 2		art. 2, par. 1			
art. 3, point 1, al. 1		art. 2, par. 2, 1 ^{er} tiret			
art. 3, point 1, al. 2		art. 2, par. 3			
art. 3, point 2				art. 1, par. 3	
art. 3, points 3 et 4	art. 1, points 4 et 5, et art. 2, par. 3	art. 1, par. 1			
art. 3, point 5		art. 2, par. 2, 3 ^e tiret			
art. 3, point 6		art. 1, point 4			
art. 4, par. 1				art. 1, par. 4	
art. 4, par. 2		art. 3			
art. 5		art. 4, par. 1, al. 1			

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 6		art. 4, par. 2, al. 1			
art. 7		art. 4, par. 1, al. 2			
art. 8		art. 4, par. 1, al. 3			
art. 9		art. 4, par. 3, al. 1			
art. 10, par. 1 et par. 2, al. 1 et 2		art. 4, par. 4, al. 1 et 2			
art. 10, par. 2, al. 3					art. 2, par. 1, al. 2
art. 11		art. 4, par. 4, al. 3			
art. 12, par. 1		art. 5, al. 1			
art. 12, par. 2		art. 5, al. 2			
art. 12, par. 3, points a) à i)		art. 5, al. 3, points 1 à 9	art. 1, al. 1		
art. 12, par. 3, point j)		art. 5, al. 3 point 10, al. 1			
art. 12, par. 3, points k) à n)		art. 5, al. 3, points 11 à 14			
art. 13, par. 1		art. 5, al. 3, point 10, al. 2			
art. 13, par. 2			art. 1, al. 2		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15, par. 1		art. 6			
art. 15, par. 2 et 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17, par. 1					art. 7, par. 1
art. 17, par. 2					art. 7, par. 3
art. 17, par. 3					art. 4, al. 2
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, al. 1					art. 2, par. 3

art. 20, al. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26, par. 1 et 2		art. 12			
art. 26, par. 3		art. 15, par. 2			
art. 27, par. 1		art. 14, par. 1, al. 1			
art. 27, par. 2		art. 14, par. 1, al. 2			
art. 27, par. 3		art. 14, par. 2			
art. 27, par. 4 et 5		art. 14, par. 3 et 4			
art. 28		art. 15, par. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31, par. 1		art. 16, par. 1			
art. 31, par. 2		art. 16, par. 2	art. 2		
art. 31, par. 3		art. 16, par. 3			
art. 32, par. 1		art. 17, par. 3			
art. 32, par. 2		art. 17, par. 1			
art. 32, par. 3		art. 17, par. 2			
art. 32, par. 4		art. 17, par. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, par. 1			

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 38		art. 22, par. 2, 3 et 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 <i>bis</i>			
art. 41		art. 23 <i>ter</i>			
art. 42		art. 23 <i>quater</i>			
art. 43		art. 22, par. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28, par. 1			
art. 48		art. 28, par. 2			
art. 49		art. 28, par. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 <i>bis</i>			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, par. 1		art. 30, par. 1, al. 1 et 2			
art. 55, par. 2		art. 30, par. 1, al. 3			
art. 55, par. 3		art. 30, par. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, par. 1 à 3		art. 43			
art. 58, par. 4		art. 47			
art. 59, par. 1		art. 44			
art. 59, par. 2		art. 45			

art. 59, par. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, par. 1		art. 48, al. 1			
art. 61, par. 2		art. 48, al. 2			
art. 61, par. 3		art. 48, al. 3			
art. 62		art. 49, al. 1			
art. 63		art. 50			
art. 64, par. 1					art. 2, par. 2
art. 64, par. 2					art. 7, par. 2
art. 65, par. 1		art. 50 bis, par. 1, al. 1 et 3			
art. 65, par. 2, 3 et 4		art. 50 bis, par. 2, 3 et 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4, par. 3, al. 3			
art. 68		art. 1, par. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4, par. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 sexies			
art. 73		art. 42 bis			
art. 74		art. 42 quater			
art. 75		art. 42 quinquies			
art. 76		art. 42 septies			
art. 77, par. 1		art. 42 octies			
art. 77, par. 2		art. 42 ter, al. 2			
art. 78		art. 42 nonies			
art. 79		art. 42 decies			
art. 80, par. 1		art. 34, al. 1 et 2			

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 80, par. 2				art. 3, par. 1	
art. 80, par. 3		art. 34, al. 3			
art. 81, par. 1		art. 35			
art. 81, par. 2				art. 3, par. 2	
art. 82				art. 3, par. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4, al. 1
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 <i>undecies</i>	art. 2 ter		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		art. 40, 41 et art. 49, al. 2			
art. 95		art. 4, par. 2, al. 2			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—
annexe I			annexe		
annexe II	—	—	—	—	—
annexe III	—	—	—	—	—