

Journal officiel

des

Communautés européennes

18^e année n° L 147

9 juin 1975

Édition de langue française

Législation

Sommaire

I *Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité*

.....

II *Actes dont la publication n'est pas une condition de leur applicabilité*

Conseil

75/318/CEE:

- ★ Directive du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques 1

75/319/CEE:

- ★ Deuxième directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques 13

75/320/CEE:

- ★ Décision du Conseil, du 20 mai 1975, portant création d'un comité pharmaceutique 23

75/321/CEE:

- ★ Directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives au dispositif de direction des tracteurs agricoles ou forestiers à roues 24

75/322/CEE:

- ★ Directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la suppression des parasites radioélectriques produits par les moteurs à allumage commandé équipant les tracteurs agricoles ou forestiers à roues 28

Sommaire (suite)

75/323/CEE:

- ★ Directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la prise de courant montée sur les tracteurs agricoles ou forestiers à roues pour l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière 38

75/324/CEE:

- ★ Directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux générateurs aérosols 40

II

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

CONSEIL

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques

(75/318/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

considérant qu'il importe, d'une part, de poursuivre le rapprochement amorcé par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, et, d'autre part, d'assurer l'application des principes posés par cette directive ;

considérant que, d'une part, parmi les disparités qui subsistent, celles qui concernent le contrôle des spécialités pharmaceutiques présentent une importance primordiale et que, d'autre part, l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive précitée prévoit la présentation de renseignements et documents concernant les résultats d'essais effectués sur la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;

considérant que des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les spécialités pharmaceutiques, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de celles-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des

spécialités pharmaceutiques s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais, la constitution des dossiers et l'instruction des demandes ;

considérant que l'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les États membres permettra aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs, et contribuera par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation ;

considérant que les essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont étroitement liés aux points 3, 4, 6 et 7 du même alinéa et qu'il est donc nécessaire de préciser également les données qui devront être fournies en vertu de ces points ;

considérant que c'est la qualité des essais qui est essentielle ; que, dès lors, les essais effectués conformément aux présentes dispositions doivent être pris en considération quels que soient la nationalité des experts qui y procèdent et le pays où ils sont effectués ;

considérant que les notions de « nocivité » et d'« effet thérapeutique » visées à l'article 5 de la directive 65/65/CEE 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 de la spé-

⁽¹⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

cialité pharmaceutique ; que les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent faire ressortir l'aspect favorable de la balance entre l'efficacité et les risques potentiels ; que, dans la négative, la demande doit être rejetée ;

considérant que l'appréciation de la nocivité et de l'effet thérapeutique peut évoluer à la suite de nouvelles découvertes, et que les normes et protocoles devront être adaptés périodiquement au progrès scientifique,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Article premier

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 3, 4, 6, 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, soient présentés par les intéressés, conformément à l'annexe de la présente directive.

Au cas où, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 sous a) ou b) de la directive précitée, une documentation bibliographique est présentée, la présente directive est applicable par analogie.

Article 2

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes examinent les renseignements et documents présentés à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux critères de l'annexe de la présente directive, sans préjudice des dispositions d'autres directives concernant les spécialités pharmaceutiques.

Article 3

Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois suivant sa notification et en informent immédiatement la Commission.

Les États membres veillent à communiquer à la Commission les textes des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE

PREMIÈRE PARTIE

ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES

A. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Par « composition qualitative » de tous les composants de la spécialité, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs,
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsionnants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, cupules pour cachets, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants de la spécialité, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE:

- 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 (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, 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 sera affecté dans une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

3. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants actifs de la spécialité, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités internationales, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par le poids de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable,
- pour les spécialités devant être administrées par gouttes, par le poids de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à une prise moyenne,
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par le poids de chaque principe actif par mesure.

Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leurs poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule (par exemple, pour le palmitate de chloramphénicol sont précisés le poids de l'ester et le poids de chloramphénicol correspondants).

Les unités biologiques de produits non chimiquement définis, pour lesquelles n'existe pas de documentation bibliographique suffisante, sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

B. DESCRIPTION DU MODE DE PRÉPARATION

La « description sommaire du mode de préparation », jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 4 de la directive 65/65/CEE, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutiques n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité de la préparation terminée,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite ; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication,
- la désignation des stades de la 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 de la qualité de la spécialité.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment les résultats des essais 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. 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 de l'article 4 deuxième alinéa point 7 de la directive 65/65/CEE. Dans ce cas, la description des méthodes d'analyse 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 mentionnées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication du taux maximal

admissible et il doit être proposé une méthode de recherche appropriée.

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 d'une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

Pour les essais de routine de chaque lot de matière première, seule la partie de la pharmacopée relative aux contrôles (pureté et dosage) est obligatoire, les caractères d'identité n'étant pas tous nécessairement vérifiés dans la mesure où ceux qui ont été retenus permettent une caractérisation sans équivoque. La référence à la monographie de la pharmacopée, évoquée à l'alinéa ci-dessus, est alors accompagnée de précisions à ce sujet.

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 responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

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 du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;
- b) *la description de la substance* conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu ; celle-ci doit alors être accompagnée de l'indication sommaire du mode de fabrication synthétique ; en ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;
- c) *les moyens d'identification* peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine ;
- d) *les essais de pureté* sont décrits en fonction de 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 de la spécialité ou perturber les résultats analytiques ;

e) *la ou les techniques de dosage* sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire est, si nécessaire, complétée par le mode de préparation.

L'écart type de la méthode, sa fidélité et les limites d'acceptation des résultats sont précisés et, éventuellement, justifiés.

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 ou biologique des principaux constituants, 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) *les éventuelles précautions particulières de détention* ainsi que, si nécessaire, les *délais de conservation* de la matière première sont présentés.

D. 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 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, 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 de la spécialité à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une technique d'essai analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

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 produit est essentiellement défini par son procédé de préparation.

E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Caractères généraux des diverses formes pharmaceutiques

Certains contrôles des caractères généraux, pouvant être effectués en cours de fabrication, figurent obligatoirement parmi les essais du produit fini.

À titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la pharmacopée européenne ou des pharmacopées nationales des États membres, les caractères généraux qui doivent être vérifiés pour diverses formes pharmaceutiques sont mentionnés au point 5.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques tels que limpidité, couleur, saveur, sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, les normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'exposé de la technique analytique du produit fini décrit, avec suffisamment de précisions pour qu'elles soient directement reproductibles, les méthodes utilisées pour l'identification et le dosage du ou des principes actifs, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Dans tous les cas, les méthodes doivent correspondre à l'état d'avancement du progrès scientifique et fournir des précisions et justifications quant aux écarts type, à la fidélité de la méthode analytique et aux écarts maximaux tolérables.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés 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 la formule de la spécialité commercialisée.

Un titrage d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication de la spécialité, 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 ou dosage des produits de dégradation.

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une caractérisation.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste qui sera annexée à une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur les constituants de l'excipient relevant de la réglementation des substances toxiques ou qui sont utilisés comme conservateurs ; par ailleurs, font l'objet d'un dosage ceux qui sont susceptibles d'avoir une action sur les fonctions organiques.

4. Essais d'innocuité

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

5. Caractères généraux devant être systématiquement vérifiés sur les produits finis selon la forme pharmaceutique qu'ils présentent

Les exigences ci-après sont mentionnées à titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la pharmacopée européenne ou des pharmacopées nationales des États membres ; par exemple, le contrôle microbiologique des préparations administrées par voie orale sera effectué en fonction des prescriptions de la pharmacopée européenne.

Comprimés et pilules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés ; si nécessaire, temps de désagrégation avec méthode de détermination.

Comprimés enrobés : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination ; poids des comprimés terminés ; poids du noyau et écarts de poids unitaire tolérés.

Capsules et gélules : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination ; aspect et poids du contenu avec écarts de poids unitaire tolérés.

Préparations acido-résistantes (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, temps de résistance en milieu gastrique artificiel, avec méthode de détermination ; temps de désagrégation en milieu intestinal artificiel, avec méthode de détermination.

Préparations à enrobage protecteur particulier (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, vérification de l'efficacité de l'enrobage en vue d'aboutir au but recherché.

Préparations à libération progressive du principe actif : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, exigences concernant la libération progressive avec méthode de détermination.

Cachets, paquets et sachets : nature et poids du contenu et écarts de poids unitaire tolérés.

Préparations pour injections : couleur, volume du contenu et écarts tolérés pour ce volume ; pH, limpidité des solutés, taille limite des particules pour les suspensions ; contrôle de la stérilité, avec description de la méthode ; sauf cas particuliers, essai d'apyrogénéicité avec description de la méthode, pour les préparations d'une dose unitaire égale ou supérieure à 10 ml.

Ampoules à contenu solide : quantité de produit par ampoule et limites permises de variation de poids ; essais et exigences de stérilité.

Ampoules buvables : couleur, aspect, volume du contenu et écarts tolérés.

Pommades, crèmes, etc : couleur et consistance ; poids et marges tolérés ; nature du récipient ; contrôle microbiologique dans certains cas.

Suspensions : couleur ; lorsqu'il y a formation d'un dépôt, facilité de remise en suspension.

Émulsions : couleur ; type ; stabilité.

Suppositoires et ovules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés ; température de fusion ou temps de désagrégation, avec méthode de détermination.

Aérosols : description du récipient et de la valve, avec précisions sur le débit ; taille limite des particules lorsque le produit est destiné à l'inhalation.

Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires : couleur ; aspect ; contrôle de stérilité avec description de la méthode ; le cas échéant, limpidité ou taille limite des particules pour les suspensions, détermination du pH.

Sirops, solutés, etc. : couleur, aspect.

F. ESSAIS DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 6 et 7 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits toxiques de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation ou de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, dans des conditions particulières de conservation.

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 l'usage interne.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions des chapitres I et II.

CHAPITRE Ier

CONDUITE DES ESSAIS

A. INTRODUCTION

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

1. les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;
2. ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme. 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.

B. TOXICITÉ

1. Toxicité par administration unique (toxicité « aiguë »)

Par épreuve de toxicité aiguë, on entend l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans la spécialité, dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans la spécialité elle-même.

Chaque fois que cela sera réalisable, le produit, mis en forme pharmaceutique, sera lui-même soumis à une épreuve de toxicité aiguë.

Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux, et fournit, pour autant que cela est possible, l'indication de la DL₅₀ avec ses limites de confiance (95 %). La durée de l'observation des animaux

sera précisée par l'expert et elle ne sera pas inférieure à une semaine.

L'épreuve de toxicité aiguë doit être effectuée sur au moins deux espèces de mammifères de souche définie et, normalement, par au moins deux voies d'administration : l'une étant identique ou semblable à celle préconisée pour l'usage humain, l'autre étant une voie susceptible d'assurer la résorption du produit. Cette détermination doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles.

Dans le cas d'associations de principes actifs, l'étude est effectuée de façon à vérifier s'il y a ou non des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée (toxicité « sub-aiguë » et toxicité « chronique »)

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 des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves : l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les spécialités pharmaceutiques devant être administrées à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes — par excès ou par défaut — de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de

celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

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 le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais chroniques à long terme 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. Sont assimilés aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes dispositions des substances qui se sont révélées non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique est considéré comme un principe actif.

C. TOXICITÉ FŒTALE

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les spécialités qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

Les essais en question seront effectués sur au moins deux espèces : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité fœtale) et le rat ou la souris (en précisant la souche), ou éventuellement une autre espèce animale.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des

résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. EXAMEN DE LA FONCTION REPRODUCTRICE

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice devra être contrôlée de manière adéquate.

E. CANCÉROGÈNESE

Des expérimentations de nature à révéler des effets cancérogènes sont indispensables :

1. pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes ;
2. pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période substantielle de la vie.

F. PHARMACODYNAMIE

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, 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 un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont pré-

sentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit 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 doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et au minimum l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. PHARMACOCINÉTIQUE

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la répartition et l'élimination sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.), et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits doués d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est souhaitable.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques ne sont pas exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes normes les substances qui se sont révélées efficaces et non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

H. PRODUITS À USAGE TOPIQUE

Dans le cas où une spécialité pharmaceutique est destinée à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations

réitérées par voie générale, les essais de toxicité fœtale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité fœtale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être particulièrement soignés et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe E.

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations toxicologiques et pharmacologiques doit comprendre :

- a) une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles;
- b) un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre, et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF) ou traditionnels;
- c) tous les résultats importants obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur; à titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc.;
- d) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité;
- e) une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles;
- f) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé; la discussion est complétée par des suggestions sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires éventuels chez l'homme;
- g) un résumé et des références bibliographiques exactes.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS CLINIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont donnés conformément aux chapitres I^{er} et II.

CHAPITRE I^{er}

CONDUITE DES ESSAIS

1. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la présente directive. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur doit fournir au clinicien le rapport complet.
2. Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous forme de *controlled clinical trials* (essais contrôlés). La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un *placebo*.
3. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode *double blind* (double insu).
4. Si, pour déterminer l'effet thérapeutique, des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si la spécialité répond aux critères de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

2. Les résultats des essais doivent être présentés selon la ventilation suivante.

A. RENSEIGNEMENTS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
(pharmacologie humaine)

1. Chaque fois que cela est possible, des renseignements doivent être fournis sur les résultats :
 - a) des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques ;
 - b) des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique ;
 - c) des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacocinétiques essentiels.

Si ces données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier.

Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais de pharmacologie clinique, les expérimentations toxicologiques et pharmacologiques initiales sur l'animal doivent être reprises et étendues en conséquence.

2. Si la spécialité pharmaceutique est destinée à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées.
3. Si le produit doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.
4. Tous les effets secondaires constatés lors de ces essais doivent être signalés individuellement.

B. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

1. Renseignements d'ordre individuel — Fiches cliniques

Les renseignements fournis concernant les essais cliniques ou de thérapie expérimentale doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif. En principe, ces essais doivent être effectués dans un établissement de soins.

Le but des essais et les critères d'appréciation, tant positifs que négatifs, doivent être indiqués.

Les renseignements suivants doivent être recueillis pour chaque patient individuellement, par chacun des expérimentateurs qui indique ses nom, adresse, fonctions, titres universitaires et activités hospitalières, et mentionne le lieu où le traitement a été poursuivi :

1. l'identification du patient (par exemple, par la mention du numéro de son dossier médical) ;
2. les critères en fonction desquels le patient a été admis aux essais ;
3. l'âge du patient ;
4. le sexe du patient ;
5. le diagnostic et les indications pour lesquelles le produit a été administré, ainsi que les antécédents du malade ; tout renseignement utile est fourni sur les autres maladies éventuelles du patient ;
6. la posologie et le mode d'administration du produit ;
7. la fréquence d'administration et les précautions prises lors de l'administration ;
8. la durée du traitement et de la période d'observation subséquente ;
9. des précisions sur les médicaments administrés préalablement ou simultanément, c'est-à-dire au cours de l'ensemble de la période d'examen ;
10. le régime alimentaire s'il y a lieu ;
11. 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 (radiologiques, électriques tels que électroencéphalogrammes ou électrocardiogrammes, analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles etc.) nécessaires à l'appréciation de la demande ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication) ;
12. toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que sur les mesures prises en conséquence ; la relation de cause à effet doit être étudiée avec le même soin que celui qu'on apporte habituellement à l'identification d'un effet thérapeutique ;
13. une conclusion sur chaque cas particulier.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points 1 à 13 font défaut, une justification doit être fournie.

Les renseignements visés ci-dessus doivent être transmis aux autorités compétentes.

Celles-ci peuvent y renoncer en tout ou en partie s'il s'agit d'une documentation très volumineuse ou si d'autres raisons de même ordre le justifient et pour autant, toute-

fois, qu'il n'y ait pas de doute sur le bien-fondé du résumé et des conclusions visés au point 2 ci-après.

Le responsable de la mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique prend toutes les dispositions utiles afin d'assurer que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis, ainsi que la codification permettant d'établir le lien entre ces documents et les patients concernés, soient conservés pendant au moins cinq ans à compter du jour de la transmission du dossier à l'autorité compétente.

2. Résumé et conclusions

1. Les observations cliniques et de thérapie expérimentale mentionnées aux points 1 à 13 du paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :
 - a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe ;
 - b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs ;
 - c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
 - d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :
 - n'a été soumis à aucune thérapeutique,
 - a reçu un *placebo*,
 - a reçu un médicament à effet connu ;
 - e) la fréquence des effets secondaires constatés ;
 - f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), 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, et la variabilité.
2. L'expérimentateur doit enfin, dans les conclusions générales de l'expérimentation, se prononcer sur la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage.

C. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL

1. Le clinicien doit toujours signaler les observations faites sur :
 - a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;

- b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;
 - c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais.
2. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à la non-nocivité et à l'effet thérapeutique.

CHAPITRE III

INSTRUCTION DE LA DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, les autorités compétentes des États membres se basent sur les principes suivants.

1. La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques ou de thérapie expérimentale portant sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.
2. Des déclarations cliniques sur l'effet thérapeutique et sur la non-nocivité, dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité, qui ne sont pas étayées scientifiquement ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

3. La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.
4. La valeur des renseignements concernant l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs chercheurs compétents et indépendants.
5. 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 et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi parce que :

- a) les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ;
- b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;
- c) des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

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

- a) la spécialité en question ne doit pouvoir être délivrée que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier ;
- b) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur la spécialité en question.

DEUXIÈME DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques

(75/319/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée ⁽¹⁾,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽²⁾,

considérant qu'il importe, d'une part, de poursuivre le rapprochement amorcé par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽³⁾, et, d'autre part, d'assurer une application des principes posés par cette directive ;

considérant que, en vue de réduire les disparités qui subsistent, il importe, d'une part, de déterminer les règles relatives au contrôle des spécialités pharmaceutiques et, d'autre part, de préciser les tâches qui incombent aux autorités compétentes des États membres en vue d'assurer le respect des prescriptions légales ;

considérant qu'il convient, en vue de réaliser progressivement la libre circulation des spécialités pharmaceutiques, de faciliter la délivrance d'autorisations de mise sur le marché dans plusieurs États membres pour une même spécialité pharmaceutique ;

considérant que, à cette fin, il convient d'instituer un comité des spécialités pharmaceutiques composé des représentants des États membres et de la Commission et chargé d'émettre un avis sur la conformité d'une spécialité pharmaceutique aux conditions prévues par la directive 65/65/CEE ;

considérant que la présente directive ne constitue qu'une étape dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des spécialités pharmaceutiques ; que, à cet effet, de nouvelles mesures s'avéreront nécessaires, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein dudit comité, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore ;

considérant que, afin de faciliter la circulation des spécialités pharmaceutiques et d'éviter que les contrôles effectués dans un État membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de déterminer les conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et l'octroi de l'autorisation y relative ;

considérant qu'il importe que, dans les États membres, la surveillance et le contrôle de la fabrication des spécialités pharmaceutiques soient assurés par une personne répondant à des conditions minimales de qualification ;

considérant, en outre, que les dispositions de la présente directive et de la directive 65/65/CEE qui concernent les spécialités pharmaceutiques ne sont pas suffisantes, encore qu'appropriées, pour les vaccins, toxines ou sérums, les spécialités à base de sang humain ou de composants de sang ou d'isotopes radioactifs et les spécialités homéopathiques ; qu'il convient dès lors de ne pas en imposer actuellement l'application à ces spécialités ;

considérant que certaines règles de la présente directive rendent nécessaire une adaptation de différentes dispositions de la directive 65/65/CEE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

CHAPITRE I^{er}

Demande d'autorisation de mise sur le marché

Article premier

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les documents et renseignements

⁽¹⁾ JO n° 96 du 2. 6. 1965, p. 1677/65.

⁽²⁾ JO n° 107 du 19. 6. 1965, p. 1825/65.

⁽³⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

énumérés à l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE 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.

Article 2

Selon leurs qualifications, 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 (qualitatifs et quantitatifs) ;
- b) de décrire les constatations qu'ils ont faites conformément à la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais des spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, et de dire notamment :
 - pour l'analyste, si le produit est conforme à la composition déclarée en fournissant toute justification sur les méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant,
 - pour le pharmacologue ou le spécialiste ayant une compétence expérimentale analogue, quelle est la toxicité du produit et quelles sont les propriétés pharmacologiques constatées,
 - pour le clinicien, s'il a pu retrouver sur les personnes traitées avec le produit les effets correspondant aux renseignements donnés par le demandeur en application de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, si le produit est bien toléré, quelle posologie il conseille et quels sont les éventuels contre-indications et effets secondaires ;
- c) de justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique visée à l'article 4 deuxième alinéa point 8 sous a) et b) de la directive 65/65/CEE, dans les conditions prévues par la directive 75/318/CEE.

Les rapports détaillés des experts font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.

⁽¹⁾ Voir page 1 du présent Journal officiel.

Article 3

En cas de non-respect de l'article 2 de la présente directive, l'article 5 deuxième alinéa de la directive 65/65/CEE est applicable.

CHAPITRE II

Instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché

Article 4

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, les autorités compétentes des États membres :

- a) doivent vérifier la conformité à l'article 4 précité du dossier présenté et examiner si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies ;
- b) peuvent soumettre la spécialité au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet, pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 4 deuxième alinéa point 7 de la directive 65/65/CEE, sont satisfaisantes ;
- c) peuvent, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés à l'article 4 deuxième alinéa de la directive 65/65/CEE. Lorsque les autorités compétentes se prévalent de cette faculté, les délais prévus à l'article 7 de ladite directive sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus du temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit.

Article 5

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que :

- a) les autorités compétentes vérifient que les fabricants et les importateurs de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 4 deuxième alinéa point 4 de la directive 65/65/CEE et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 4 deuxième alinéa point 7 de ladite directive ;

- b) les autorités compétentes puissent autoriser les fabricants et les importateurs de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers, dans des cas exceptionnels et justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus sous a) ; dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans l'établissement désigné.

Article 6

Lorsqu'une notice est jointe au conditionnement d'une spécialité pharmaceutique, les États membres prennent toutes les mesures utiles pour que la notice ne concerne que cette spécialité.

Toutes les indications figurant dans la notice doivent être conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE et être approuvées par les autorités compétentes.

La notice doit comporter au moins les indications suivantes :

- a) nom et domicile ou raison sociale et domicile ou siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant ;
- b) dénomination et composition qualitative et quantitative de la spécialité pharmaceutique en principes actifs.

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

- c) sauf décision contraire des autorités compétentes :
- indications thérapeutiques,
 - contre-indications, effets secondaires et précautions particulières d'emploi.

Les indications et décisions prévues aux premier et deuxième tirets doivent tenir compte des résultats des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE ainsi que, pour les indications visées au deuxième tiret, de l'expérience acquise lors de l'emploi de la spécialité pharmaceutique après la commercialisation ;

- d) toute indication relative à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique (mode et voie d'administration, durée du traitement lorsqu'elle doit être limitée, posologie usuelle) ;

- e) précautions particulières de conservation s'il y a lieu.

Les autres indications doivent être nettement séparées des indications visées ci-dessus.

Les États membres peuvent exiger qu'une notice soit jointe au conditionnement de la spécialité pharmaceutique.

Article 7

Sans préjudice du chapitre IV et de l'article 21 de la directive 65/65/CEE, les États membres peuvent exiger qu'il soit porté sur le récipient et/ou sur l'emballage extérieur et/ou sur la notice de la spécialité pharmaceutique d'autres mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé publique, y compris les précautions particulières d'emploi et d'autres avertissements résultant des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE ou qui, après la commercialisation, résultent de l'expérience acquise lors de l'emploi de la spécialité pharmaceutique.

CHAPITRE III

Comité des spécialités pharmaceutiques

Article 8

1. En vue de faciliter l'adoption d'une attitude commune par les États membres relative aux autorisations de mise sur le marché, il est institué un comité des spécialités pharmaceutiques, ci-après dénommé « comité », qui est composé de représentants des États membres et de la Commission.

2. Le comité, sur saisine d'un État membre, est chargé d'examiner, conformément aux articles 9 à 14, les questions relatives à l'application des articles 5, 11 ou 20 de la directive 65/65/CEE.

3. Le comité établit son règlement intérieur.

Article 9

1. Lorsqu'un État membre a accordé une autorisation de mise sur le marché, il transmet au comité un dossier comprenant une copie de cette autorisation ainsi que les renseignements et documents énumérés à l'article 4 deuxième alinéa de la directive 65/65/

CEE si le responsable de la mise sur le marché a demandé cette transmission à cinq autres États membres au moins.

2. Le comité transmet sans délai ce dossier aux autorités compétentes des États membres désignés.

3. Cette transmission vaut introduction, au sens de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès desdites autorités.

Article 10

1. Si, dans un délai de 120 jours à compter de la date de transmission visée à l'article 9 paragraphe 2, aucune opposition n'a été formulée auprès du comité par les autorités compétentes des États membres désignés, ce comité, après constat, en informe immédiatement les États membres concernés.

2. Lorsqu'un État membre estime ne pas pouvoir envisager d'accorder l'autorisation de mise sur le marché, il transmet, dans ce délai de 120 jours, son opposition motivée sur la base de l'article 5 de la directive 65/65/CEE.

Article 11

1. Dans les cas visés à l'article 10 paragraphe 2, le comité délibère et émet un avis motivé dans un délai de 60 jours à compter de l'expiration du délai visé à l'article 10.

2. L'avis du comité porte sur la conformité de la spécialité pharmaceutique aux conditions prévues à l'article 5 de la directive 65/65/CEE.

Le comité informe immédiatement les États membres concernés de son avis, ou de ceux de ses membres en cas d'avis divergents.

3. Les États membres concernés se prononcent sur la demande d'autorisation de mise sur le marché dans un délai n'excédant pas 30 jours à compter de l'information visée à l'article 10 paragraphe 1 ou au paragraphe 2 du présent article. Ils informent immédiatement le comité de leur décision.

Article 12

1. Lorsqu'une même spécialité pharmaceutique à fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 4 de la directive 65/65/CEE et qu'un ou plusieurs États membres ont accordé l'autorisation

alors qu'un ou plusieurs autres États membres l'ont refusée, un des États membres concernés peut saisir le comité.

Il en est de même lorsqu'un ou plusieurs États membres ont suspendu ou retiré une autorisation de mise sur le marché, alors qu'un ou plusieurs États membres n'ont pas procédé à cette suspension ou à ce retrait.

2. Le comité délibère et émet un avis motivé dans un délai maximal de 120 jours.

3. L'avis du comité ne porte que sur les motifs pour lesquels l'autorisation a été refusée, suspendue ou retirée.

Le comité informe immédiatement les États membres concernés de son avis, ou de ceux de ses membres en cas d'avis divergents.

4. Les États membres concernés font connaître, dans un délai de 30 jours, la suite qu'ils donnent à l'avis du comité.

Article 13

Le comité peut se fixer un délai pour un nouvel examen sur la base des données relatives aux conditions prévues aux articles 5, 11 ou 20 de la directive 65/65/CEE recueillies entre-temps par les États membres, notamment ceux qui autorisent la spécialité.

Article 14

Les autorités compétentes des États membres peuvent, dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, saisir le comité avant qu'elles décident, sur une demande, une suspension ou un retrait d'autorisation de mise sur le marché.

Article 15

1. La Commission fait rapport au Conseil, chaque année, sur le fonctionnement de la procédure prévue au présent chapitre et ses effets sur l'évolution des échanges intracommunautaires, et pour la première fois 2 ans après l'entrée en application de la présente directive.

2. En fonction de l'expérience acquise, et au plus tard 4 ans après l'entrée en application de la présente directive, la Commission soumet au Conseil une proposition comportant toutes mesures appropriées tendant à éliminer les obstacles à la libre circulation des spécialités pharmaceutiques qui subsistent encore. Le Conseil se prononce sur la proposition de la Commission au plus tard un an après en avoir été saisi.

CHAPITRE IV

Fabrication et importation en provenance de pays tiers*Article 16*

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des spécialités pharmaceutiques soit soumise à la possession d'une autorisation.

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 dispensation 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 chapitre et l'article 29 s'appliquent à de telles importations de la même manière qu'ils s'appliquent à la fabrication.

Article 17

Pour obtenir l'autorisation visée à l'article 16, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes :

- a) spécifier les spécialités 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 produits, dans le respect des dispositions de l'article 5 sous a) ;
- c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 21.

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

Article 18

1. L'autorité compétente de l'État membre ne délivre l'autorisation visée à l'article 16 qu'après s'être assurée, par une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application de l'article 17 sont exacts.

2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 17, 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 spécialités et aux formes pharmaceutiques indiquées dans cette même demande.

Article 19

Le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 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 spécialités autorisées 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 17 ; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 21 ;
- 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 21 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires.

Article 20

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation visée à l'article 16 n'excède pas un délai de 90 jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente.

2. En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 17 sous a) et b), la durée de la procédure concernant cette demande ne dépasse pas 30 jours. Dans les cas exceptionnels, ce délai peut être prorogé jusqu'à 90 jours.

3. Les États membres peuvent exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 17 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 21 ; lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux paragraphes 1 et 2 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 21

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée répondant aux conditions prévues à l'article 23, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées à l'article 22.

2. S'il répond personnellement aux conditions prévues à l'article 23, le titulaire de l'autorisation peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

Article 22

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 21, sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16, ait la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 25, de veiller que :

- a) dans le cas de spécialités fabriquées dans l'État membre concerné, chaque lot de spécialités pharmaceutiques 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 spécialités en provenance de pays tiers, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans le pays importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités pharmaceutiques dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les lots de spécialités ainsi contrôlés dans un État membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés dans un autre État membre, accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

Un État membre peut exempter la personne qualifiée de la responsabilité des contrôles prévus sous b) pour les spécialités importées et destinées à rester dans cet État membre lorsque des arrangements appropriés sont intervenus avec le pays exportateur assurant que ces contrôles ont été effectués dans ce pays. Lorsque ces spécialités sont importées conditionnées pour la vente au détail, les États membres peuvent prévoir des exceptions aux exigences prévues à l'article 17.

2. Dans tous les cas, et notamment lorsque les spécialités pharmaceutiques sont livrées 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 5 ans.

Article 23

Les États membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 21 répond aux conditions minimales de qualification suivantes :

- a) 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 4 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 3 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 4 années et l'autre sur 3 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 sous a) 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 (matière médicale) (étude de la composition et des effets des principes actifs de substances 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 22.

Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés sous a) ne respectent pas les critères fixés ci-dessus, l'autorité compétente de l'État membre s'assure que l'intéressé fait la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

- b) Exercice pendant au moins 2 ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités.

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 5 ans et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins 6 ans.

Article 24

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 21 au moment de la mise en application de la présente directive dans cet État, sans répondre aux dispositions de l'article 23, 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 21, conformément à la législation de cet État, peut — lorsqu'il a commencé sa formation avant la notification de la présente directive — être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État la charge de la personne visée à l'article 21 à condition d'avoir au préalable exercé, avant la fin de la dixième année suivant la notification de la présente directive, pendant au moins 2 ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation visée à l'article 16, des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative, d'analyse quantitative des principes

actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 21.

Lorsque l'intéressé a acquis l'expérience pratique visée au premier alinéa plus de 10 ans avant la notification de la présente directive, 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.

3. Une personne qui, au moment de la mise en application de la présente directive, exerce en collaboration directe avec une personne visée à l'article 21, des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités, peut — pendant une période de cinq ans après la mise en application de la présente directive — être considérée comme qualifiée pour assumer dans cet État la charge de la personne visée à l'article 21, à condition que l'État membre s'assure que la personne fait la preuve de connaissances théoriques et pratiques satisfaisantes et qu'elle a exercé lesdites activités pendant 5 ans au moins.

Article 25

Les États membres assurent le respect des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 21 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.

CHAPITRE V

Surveillance et sanctions

Article 26

L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections, que les prescriptions légales concernant les spécialités pharmaceutiques sont respectées.

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente 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

visée à l'article 16, d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 5 sous b) ;

- 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 moment de la notification de la présente directive, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de préparation.

Article 27

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 justifient de l'exécution des contrôles pratiqués sur le produit fini et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication, selon les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Article 28

1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 11 de la directive 65/65/CEE, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance de la spécialité pharmaceutique soit interdite et que cette spécialité soit retirée du marché lorsque :

- a) il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi ;
- b) l'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut ;
- c) la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- d) les contrôles sur le produit fini et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation prévue à l'article 16 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 29

1. L'autorité compétente d'un État membre suspend ou retire l'autorisation visée à l'article 16 pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 17 n'est plus respectée.

2. L'autorité compétente d'un État membre, outre les mesures prévues à l'article 28, peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation visée à l'article 16 pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci en cas de non-respect des articles 18, 19, 22 et 27.

CHAPITRE VI

Dispositions diverses

Article 30

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées pour garantir le respect des exigences retenues pour l'autorisation visée à l'article 16 ou pour l'autorisation de mise sur le marché.

Article 31

Toute décision prise en vertu des articles 18, 28 et 29, ainsi que toute décision négative prise en application de l'article 5 sous b) et de l'article 11 paragraphe 3 doivent être motivées de façon précise. Elles sont notifiées 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.

Article 32

Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers, d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'une spécialité ne peut être prise que pour des raisons énumérées aux articles 28 et 29.

Article 33

Chaque État membre prend toutes les dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation, de mise sur le marché, 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 soient immédiatement portés à la connaissance du comité.

Article 34

La présente directive ne s'applique qu'aux spécialités pharmaceutiques à usage humain.

Les chapitres II à V de la directive 65/65/CEE et la présente directive ne sont pas applicables aux spécialités pharmaceutiques consistant en vaccins, toxines ou sérums, ni aux spécialités pharmaceutiques à base de sang humain ou de composants de sang ou d'isotopes radioactifs, ni aux spécialités homéopathiques. Une énumération indicative de ces vaccins, toxines ou sérums, figure en annexe.

Article 35

Le texte de l'article 4 deuxième alinéa point 7 de la directive 65/65/CEE est remplacé par le texte suivant :

« 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). »

Article 36

Le texte de l'article 11 deuxième alinéa de la directive 65/65/CEE est remplacé par le texte suivant :

« L'autorisation sera également suspendue ou retirée lorsqu'il sera reconnu que les renseignements figurant dans le dossier, en vertu de l'article 4, sont erronés ou lorsque les contrôles visés à l'article 8 de la présente directive ou à l'article 27 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, n'ont pas été effectués. »

La note suivante est ajoutée :

« ⁽¹⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13. »

Article 37

Le texte de l'article 24 de la directive 65/65/CEE est remplacé par le texte suivant :

« La réglementation prévue par la présente directive sera progressivement appliquée aux spécialités ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché en vertu des dispositions antérieures, dans les délais

et les conditions prévus à l'article 39 paragraphes 2 et 3 de la deuxième directive 75/319/CEE. »

CHAPITRE VII

Dispositions d'application et mesures transitoires

Article 38

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 39

1. Pour ce qui est des autorisations visées à l'article 16 et délivrées avant l'expiration du délai fixé à l'article 38, les États membres peuvent accorder aux entreprises intéressées un délai supplémentaire d'un an pour se conformer aux dispositions du chapitre IV.

2. Les autres dispositions de la présente directive sont progressivement appliquées aux spécialités pharmaceutiques mises sur le marché, en vertu des dispositions antérieures, dans un délai de 15 ans à compter de la notification visée à l'article 38.

3. Les États membres communiquent à la Commission, dans les 3 ans à compter de la notification de la présente directive, le nombre des spécialités pharmaceutiques qui relèvent du paragraphe 2 et, chaque année qui suit, le nombre de ces spécialités pour lesquelles l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3 de la directive 65/65/CEE n'a pas encore été délivrée.

Article 40

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE

Les termes « vaccins, toxines ou sérums » figurant à l'article 34 recouvrent notamment:

- *les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active*
(tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin antivariolique),
 - *les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité,*
comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline,
 - *les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive*
(tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline antilymphocytaire).
-

DÉCISION DU CONSEIL

du 20 mai 1975

portant création d'un comité pharmaceutique

(75/320/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la proposition de la Commission,

considérant que l'application des mesures adoptées par le Conseil concernant le rapprochement des législations relatives aux spécialités pharmaceutiques à usage humain peut soulever des problèmes qu'il semble indiqué d'examiner en commun ;

considérant qu'il est opportun d'instituer à cet effet un comité présidé par un représentant de la Commission et composé de représentants des États membres appartenant aux administrations de ces États,

DÉCIDE :

Article premier

Il est institué auprès de la Commission un comité dénommé « comité pharmaceutique ».

Article 2

Sous réserve des attributions du comité des spécialités pharmaceutiques visées à l'article 8 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, le comité a pour mission d'examiner :

— toute question relative à l'application des directives concernant les spécialités pharmaceutiques, qui est évoquée par son président, soit à l'initiative de celui-ci, soit à la demande du représentant d'un État membre,

— toute autre question relevant du domaine des spécialités pharmaceutiques, évoquée par son président, soit à l'initiative de celui-ci, soit à la demande du représentant d'un État membre.

La Commission consulte le comité à l'occasion de la préparation de propositions de directives relevant du domaine des spécialités pharmaceutiques, et plus particulièrement lorsqu'elle examine les modifications qu'elle pourra être amenée à proposer pour la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽²⁾.

Article 3

1. Le comité est composé d'experts de haut niveau en matière de santé publique, appartenant aux administrations des États membres, et ceci à raison d'un représentant par État membre.

2. Il est prévu un suppléant pour chaque représentant. Ce suppléant est habilité à participer aux réunions du comité.

3. Le comité est présidé par un représentant de la Commission.

Article 4

Le comité établit son règlement intérieur.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

⁽¹⁾ Voir page 13 du présent Journal officiel.

⁽²⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

concernant le rapprochement des législations des États membres relatives au dispositif de direction des tracteurs agricoles ou forestiers à roues

(75/321/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée ⁽¹⁾,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽²⁾,

considérant que les prescriptions techniques auxquelles doivent satisfaire les tracteurs en vertu des législations nationales concernent, entre autres, le dispositif de direction ;

considérant que ces prescriptions diffèrent d'un État membre à un autre ; qu'il en résulte la nécessité que les mêmes prescriptions soient adoptées par tous les États membres soit en complément, soit aux lieux et places de leurs réglementations actuelles en vue notamment de permettre la mise en œuvre, pour chaque type de tracteur, de la procédure de réception CEE qui fait l'objet de la directive 74/150/CEE du Conseil, du 4 mars 1974, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la réception des tracteurs agricoles ou forestiers à roues ⁽³⁾,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Article premier

1. On entend par tracteur (agricole ou forestier) tout véhicule à moteur, à roues ou à chenilles, ayant au moins deux essieux, dont la fonction réside essentiellement dans sa puissance de traction et qui est spécialement conçu pour tirer, pousser, porter ou actionner certains outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière. Il peut être aménagé pour transporter une charge et des convoyeurs.

2. La présente directive ne s'applique qu'aux tracteurs définis au paragraphe 1, montés sur pneumatiques, ayant deux essieux et une vitesse maximale par construction comprise entre 6 et 25 kilomètres par heure.

Article 2

Les États membres ne peuvent refuser la réception CEE ni la réception de portée nationale d'un tracteur pour des motifs concernant le dispositif de direction, si celui-ci répond aux prescriptions figurant à l'annexe.

Article 3

Les États membres ne peuvent refuser l'immatriculation ou interdire la vente, la mise en circulation ou l'usage des tracteurs pour des motifs concernant le dispositif de direction, si celui-ci répond aux prescriptions figurant à l'annexe.

Article 4

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter au progrès technique les prescriptions de l'annexe sont arrêtées conformément à la procédure prévue à l'article 13 de la directive 74/150/CEE.

Article 5

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

2. Les États membres veillent à communiquer à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 6

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

⁽¹⁾ JO n° C 160 du 18. 12. 1969, p. 29.

⁽²⁾ JO n° C 48 du 16. 4. 1969, p. 21.

⁽³⁾ JO n° L 84 du 28. 3. 1974, p. 10.

ANNEXE

1. DÉFINITIONS

1.1. Dispositif de direction

Par « dispositif de direction », on entend le dispositif complet qui a la fonction de modifier la direction de la marche du tracteur.

Le dispositif de direction peut comprendre:

- la commande,
- la transmission,
- les roues directrices,
- le cas échéant, un dispositif spécial pour produire l'énergie auxiliaire ou l'énergie indépendante.

1.1.1. *Commande*

Par « commande », on entend la pièce directement actionnée par le conducteur pour diriger le tracteur.

1.1.2. *Transmission*

Par « transmission », on entend l'ensemble des éléments compris entre la commande et les roues directrices, à l'exception des dispositifs spéciaux visés au point 1.1.4. La transmission peut être mécanique, hydraulique, pneumatique, électrique ou combinée.

1.1.3. *Roues directrices*

Par « roues directrices », on entend:

- les roues dont la direction par rapport au tracteur peut être modifiée directement ou indirectement pour obtenir le changement de direction de la marche du tracteur,
- les roues des tracteurs articulés,
- les roues des tracteurs dont le changement de direction est obtenu par différenciation de la vitesse des roues d'un même essieu.

Les roues autodirectrices ne sont pas des roues directrices.

1.1.4. *Dispositif spécial*

Par « dispositif spécial », on entend la partie du dispositif de direction par laquelle l'énergie auxiliaire ou indépendante est produite. L'énergie auxiliaire et l'énergie indépendante peuvent être produites par un système mécanique, hydraulique, pneumatique, électrique ou combiné (par exemple, par une pompe à huile, une pompe à air, un accumulateur, etc.).

1.2. Différentes catégories de dispositifs de direction

1.2.1. Selon l'origine de l'énergie qui est nécessaire au braquage des roues directrices, on distingue les catégories suivantes de dispositifs de direction:

1.2.1.1. *direction manuelle*, dans laquelle cette énergie est fournie uniquement par l'énergie musculaire du conducteur;

- 1.2.1.2. *direction assistée*, dans laquelle cette énergie est fournie par l'énergie musculaire du conducteur et par les dispositifs spéciaux tels que définis au point 1.1.4.

Les dispositifs de direction dans lesquels l'énergie est uniquement fournie, dans les conditions normales, par les dispositifs spéciaux auxquels il est fait référence au point 1.1.4., mais qui permettent, en cas de défaillance de ces dispositifs spéciaux, d'utiliser l'énergie musculaire du conducteur pour diriger le tracteur, sont considérés comme une « direction assistée »;

- 1.2.1.3. *servo-direction*, dans laquelle cette énergie est fournie exclusivement par les dispositifs spéciaux tels que définis au point 1.1.4.

1.3. Effort à la commande

Par « effort à la commande », on entend l'effort exercé par le conducteur sur la commande pour diriger le tracteur.

2. PRESCRIPTIONS DE CONSTRUCTION, DE MONTAGE ET DE CONTRÔLE

2.1. Prescription générale

- 2.1.1. Le dispositif de direction doit garantir une conduite aisée et sûre du tracteur et répondre aux prescriptions particulières reprises au point 2.2.

2.2. Prescriptions particulières

2.2.1. *Commande*

- 2.2.1.1. La commande doit être aisée à manier et facile à saisir; elle doit être conçue de manière à permettre un braquage progressif. Le sens du mouvement de la commande doit correspondre au changement désiré dans la direction du tracteur.

- 2.2.1.2. L'effort à la commande nécessaire pour décrire au moment du braquage un cercle de 12 mètres de rayon en venant de la ligne tangente ne doit pas dépasser 25 daN. Dans les dispositifs de direction assistée, en cas de défaillance de l'énergie auxiliaire, l'effort à la commande ne doit pas dépasser 60 daN.

- 2.2.1.3. Pour le contrôle de la prescription figurant au point 2.2.1.2, on fait décrire, sur route sèche, plane et de bonne adhérence, une spirale au tracteur à la vitesse de 10 kilomètres par heure, en partant d'une ligne droite. Jusqu'au moment où la commande passe par la position correspondant à l'inscription du tracteur dans un cercle de 12 mètres de rayon, on note l'effort à la commande. La durée de la manœuvre (temps s'écoulant entre le moment où la commande commence à être actionnée, et celui où elle atteint la position de mesure) ne doit pas dépasser 5 secondes dans les cas normaux et 8 secondes en cas de défaillance du dispositif spécial. Il doit être effectué un braquage à droite et un braquage à gauche.

Lors de l'essai, le tracteur doit être chargé à son poids total techniquement admissible, la répartition de ce poids entre les essieux et la pression des pneumatiques correspondant aux indications fournies par le constructeur.

2.2.2. *Transmission*

- 2.2.2.1. Les dispositifs de direction ne doivent comporter ni transmissions électriques, ni transmissions purement pneumatiques.

- 2.2.2.2. Les transmissions doivent être conçues de manière à répondre aux sollicitations se produisant lors du fonctionnement. Elles doivent être d'accès facile pour l'entretien ou le contrôle.

- 2.2.2.3. Lorsqu'il ne s'agit pas de dispositifs de transmission purement hydrauliques, la conduite du tracteur doit pouvoir être assurée même en cas de défaillance des organes de transmission hydraulique ou pneumatique.

- 2.2.2.4. Les dispositifs de direction à organes de transmission purement hydrauliques et leurs dispositifs spéciaux cités au point 1.1.4 doivent remplir les conditions suivantes:
- 2.2.2.4.1. un ou plusieurs dispositifs de limitation de pression doivent protéger l'ensemble ou une partie du circuit contre un excès de pression;
- 2.2.2.4.2. les dispositifs de limitation de pression doivent être tarés de manière à ne pas dépasser la pression T égale à la pression maximale de fonctionnement indiquée par le constructeur;
- 2.2.2.4.3. les caractéristiques et dimensions des canalisations doivent être telles que ces canalisations résistent à quatre fois la pression T (pression de tarage des dispositifs de limitation de pression) et les canalisations doivent être disposées à des endroits protégés de sorte que les risques de rupture par choc ou par accrochage soient réduits au minimum et que les risques de rupture par frottement puissent être considérés comme négligeables.
- 2.2.3. *Roues directrices*
- 2.2.3.1. Toutes les roues peuvent être des roues directrices
- 2.2.4. *Dispositifs spéciaux*
- 2.2.4.1. Les dispositifs spéciaux visés au point 1.1.4, qui sont utilisés dans les catégories de direction définies aux points 1.2.1.2 et 1.2.1.3, sont admis dans les conditions suivantes.
- 2.2.4.1.1. Si le tracteur est équipé de dispositifs de direction assistée, définie au point 1.2.1.2, la conduite du tracteur doit pouvoir être assurée même en cas de défaillance des dispositifs spéciaux comme cela a été déjà précisé au point 2.2.1.2. Lorsqu'une direction assistée ne dispose pas de sa propre source d'énergie, elle doit comporter un réservoir d'énergie. Ce réservoir peut être remplacé par un dispositif autonome assurant en priorité l'alimentation en énergie de la direction par rapport aux autres systèmes qui sont raccordés à la source d'énergie commune. La direction et le système de freinage ne doivent pas avoir de source d'énergie commune. Si l'énergie utilisée est celle de l'air comprimé, le réservoir d'air comprimé doit être protégé par une valve de barrage sans retour.
- Lorsque l'énergie est uniquement fournie, dans les conditions normales, par les dispositifs spéciaux auxquels il est fait référence au point 1.1.4, la direction assistée doit être équipée d'un signal optique ou acoustique qui se déclenche lorsque, en cas de défaillance de ces dispositifs spéciaux, l'effort pour actionner les commandes dépasse 25 daN.
- 2.2.4.1.2. Lorsque le tracteur est équipé de dispositifs de servo-direction, définis au point 1.2.1.3, qui sont admis s'ils ont une transmission purement hydraulique, il doit être possible, en cas de défaillance du dispositif spécial, d'effectuer, à l'aide d'un dispositif spécial auxiliaire, les deux manœuvres décrites au point 2.2.1.3. Le dispositif spécial auxiliaire peut être un réservoir d'air comprimé ou de gaz comprimé. Une pompe à huile ou un compresseur peuvent être utilisés comme dispositif spécial auxiliaire, si la mise en marche de ce dispositif est liée au mouvement des roues du tracteur et s'il n'est pas possible de le débrayer. En cas de défaillance du dispositif spécial, un signal optique ou acoustique doit indiquer cette défaillance.
- 2.2.4.1.2.1. Si le dispositif spécial est pneumatique, il doit être équipé d'un réservoir d'air comprimé protégé par une valve de barrage sans retour. La capacité de ce réservoir d'air comprimé doit être calculée de sorte que sept braquages complets au moins (de butée à butée) soient possibles, avant que la pression du réservoir ne tombe à la moitié de sa pression de fonctionnement; l'essai doit être effectué les roues directrices ne reposant pas sur le sol.

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la suppression des parasites radioélectriques produits par les moteurs à allumage commandé équipant les tracteurs agricoles ou forestiers à roues

(75/322/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée ⁽¹⁾,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽²⁾,

considérant que les prescriptions techniques auxquelles doivent satisfaire les tracteurs en vertu des législations nationales concernent, entre autres, la suppression des parasites radioélectriques produits par ces tracteurs ;

considérant que ces prescriptions diffèrent d'un État membre à un autre ; qu'il en résulte la nécessité que les mêmes prescriptions soient adoptées par tous les États membres soit en complément, soit au lieu et place de leurs réglementations actuelles en vue notamment de permettre la mise en œuvre, pour chaque type de tracteur, de la procédure de réception CEE qui fait l'objet de la directive 74/150/CEE du Conseil, du 4 mars 1974, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la réception des tracteurs agricoles ou forestiers à roues ⁽³⁾,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Article premier

1. On entend par tracteur (agricole ou forestier) tout véhicule à moteur, à roues ou à chenilles, ayant au moins deux essieux, dont la fonction réside essentiellement dans sa puissance de traction et qui est spé-

cialement conçu pour tirer, pousser, porter ou actionner certains outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière. Il peut être aménagé pour transporter une charge et des convoyeurs.

2. La présente directive ne s'applique qu'aux tracteurs définis au paragraphe 1, montés sur pneumatiques, ayant deux essieux, une vitesse maximale par construction comprise entre 6 et 25 kilomètres par heure et un moteur muni d'un système d'allumage à haute tension.

Article 2

Les États membres ne peuvent refuser la réception CEE ni la réception de portée nationale d'un tracteur pour des motifs concernant les perturbations radioélectriques produites par le système d'allumage électrique de son moteur de propulsion si ce tracteur est équipé d'un dispositif d'antiparasitage répondant aux prescriptions figurant aux annexes.

Article 3

Les États membres ne peuvent refuser l'immatriculation ou interdire la vente, la mise en circulation ou l'usage d'un tracteur pour des motifs concernant les perturbations radioélectriques produites par le système d'allumage électrique de son moteur de propulsion, si ce tracteur est équipé d'un dispositif d'antiparasitage répondant aux prescriptions figurant aux annexes.

Article 4

L'État membre qui a procédé à la réception prend les mesures nécessaires pour être informé de toute modification d'un des éléments ou d'une des caractéristiques visés à l'annexe I point 2.2. Les autorités compétentes de cet État apprécient s'il doit être procédé sur le type de tracteur modifié à de nouveaux essais accompagnés d'un nouveau procès-verbal. Au cas où il ressort des essais que les prescriptions de la présente directive ne sont pas respectées, la modification n'est pas autorisée.

⁽¹⁾ JO n° C 160 du 18. 12. 1969, p. 29.

⁽²⁾ JO n° C 48 du 16. 4. 1969, p. 21.

⁽³⁾ JO n° L 84 du 28. 3. 1974, p. 10.

Article 5

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter au progrès technique les prescriptions des annexes sont arrêtées conformément à la procédure prévue à l'article 13 de la directive 74/150/CEE.

Article 6

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

2. Les États membres veillent à communiquer à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 7

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE I ⁽¹⁾

DÉFINITIONS, DEMANDE DE RÉCEPTION CEE, INSCRIPTIONS, RÉCEPTION CEE, SPÉCIFICATIONS, ESSAIS, CONFORMITÉ DE LA PRODUCTION

(1.)

2. DÉFINITIONS

Au sens de la présente directive, on entend:

(2.1.)

2.2. par « type de tracteur en ce qui concerne l'antiparasitage », les tracteurs ne présentant pas entre eux de différences essentielles, ces différences pouvant porter, notamment, sur les points suivants:

2.2.1. formes ou matières de la partie de la carrosserie constituant le compartiment moteur et la partie de l'habitacle qui en est le plus proche,

2.2.2. type du moteur (deux ou quatre temps, nombre et volume des cylindres, nombre de carburateurs, disposition des soupapes, puissance maximale et régime de rotation correspondant, etc.),

2.2.3. emplacement ou modèle des dispositifs du circuit d'allumage (bobine, allumeur, bougies, blindages, etc.),

2.2.4. emplacement des éléments métalliques situés dans le compartiment moteur (par exemple, appareils de chauffage, roue de secours, filtre à air, etc.);

2.3. par « limitation des parasites radioélectriques », une diminution sensible des perturbations radioélectriques dans les bandes de fréquences de la radiodiffusion et de la télévision, à un niveau tel que le fonctionnement des appareils de réception ne faisant pas partie du tracteur ne soit pas perturbé d'une manière sensible; cette condition est considérée comme étant satisfaite si le niveau perturbateur reste inférieur aux limites imposées par les prescriptions du point 6.2.2;

2.4. par « dispositif d'antiparasitage », un jeu complet d'éléments nécessaires pour limiter les perturbations radioélectriques émises par le système d'allumage d'un tracteur à moteur. Le dispositif d'antiparasitage comprend également les tresses de mise à la masse et les éléments de blindage installés spécialement pour l'antiparasitage;

2.5. par « dispositifs d'antiparasitage de types différents », des dispositifs présentant entre eux des différences essentielles, ces différences pouvant porter notamment sur les points suivants:

2.5.1. dispositifs dont les éléments portent des marques de fabrique ou de commerce différentes,

2.5.2. dispositifs pour lesquels les caractéristiques « à haute fréquence » d'un élément quelconque sont différentes ou dont les éléments ont une forme ou une taille différente,

2.5.3. dispositifs pour lesquels les principes de fonctionnement d'un élément au moins sont différents,

2.5.4. dispositifs dont les éléments sont combinés différemment;

⁽¹⁾ Le texte des annexes est analogue à celui de la directive 72/245/CEE du Conseil, du 20 juin 1972, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la suppression des parasites radioélectriques produits par les moteurs à allumage commandé équipant les véhicules à moteur (JO n° L 152 du 6. 7. 1972, p. 15) .

- 2.6. par « élément d'un dispositif d'antiparasitage », un des composants isolés dont l'ensemble forme le dispositif d'antiparasitage.
3. DEMANDE DE RÉCEPTION CEE
- 3.1. La demande de réception CEE d'un type de tracteur en ce qui concerne l'antiparasitage est présentée par le constructeur du tracteur ou son mandataire.
- 3.2. Elle est accompagnée des pièces mentionnées ci-après, en triple exemplaire, et des indications suivantes:
- 3.2.1. description du type de tracteur en ce qui concerne les points mentionnés au point 2.2, accompagnée d'une vue, éclatée ou d'une photographie du compartiment moteur. Les numéros et/ou les symboles caractérisant le type du moteur et celui du tracteur doivent être indiqués,
- 3.2.2. bordereau des éléments, dûment identifiés, formant le dispositif d'antiparasitage,
- 3.2.3. dessins détaillés relatifs à chaque élément afin de permettre facilement leur repérage et leur identification,
- 3.2.4. indication de la valeur nominale des résistances mesurée en courant continu et, en particulier, pour les câbles d'allumage résistifs, indication de la résistance nominale par mètre.
- 3.3. En outre, la demande de réception CEE est accompagnée d'un échantillon du dispositif d'antiparasitage.
- 3.4. Un tracteur, représentatif du type de tracteur à réceptionner, doit être présenté au service technique chargé des essais de réception.
4. INSCRIPTIONS
- 4.1. Les éléments du dispositif d'antiparasitage portent:
- 4.1.1. la marque de fabrique ou de commerce du fabricant du dispositif et de ses éléments,
- 4.1.2. la désignation commerciale donnée par le fabricant.
- 4.2. Les inscriptions doivent être répétées sur les câbles d'antiparasitage, au moins tous les douze centimètres.
- 4.3. Ces marques doivent être nettement lisibles et indélébiles.
5. RÉCEPTION CEE
- (5.1.)
- (5.2.)
- 5.3. Une fiche conforme au modèle figurant à l'annexe IV est jointe à la fiche de réception CEE.
- (5.4.)
- (5.5.)
- (5.6.)

6. SPÉCIFICATIONS

6.1. Spécifications générales

Les éléments du dispositif d'antiparasitage doivent être conçus, construits et montés de telle façon que, dans des conditions normales d'utilisation, le tracteur puisse satisfaire aux prescriptions de la présente directive.

6.2. Spécifications radioélectriques

6.2.1. Méthode de mesure

La mesure du rayonnement perturbateur produit par le type de tracteur présenté à la réception est effectuée conformément à la méthode décrite à l'annexe II.

6.2.2. Limites de référence

6.2.2.1. Les limites de rayonnement basées sur des mesures de quasi-crête de $50 \mu\text{V/m}$ dans la bande de fréquence de 40 à 75 MHz et de 50 à $120 \mu\text{V/m}$ dans la bande de fréquence de 75 à 250 MHz, cette limite croissant linéairement avec la fréquence au-dessus de 75 MHz.

6.2.2.2. Lorsque les mesures sont effectuées au moyen d'un appareil de mesure de crête, les résultats lus, exprimés en $\mu\text{V/m}$, sont à diviser par 10.

6.2.3. Sur le type de tracteur présenté à la réception en ce qui concerne l'antiparasitage les valeurs mesurées doivent être inférieures d'au moins 20 % aux limites de référence

7. ESSAIS

Le contrôle du respect des prescriptions du point 6 est effectué conformément à la méthode indiquée à l'annexe II.

(6.)

9. CONFORMITÉ DE LA PRODUCTION

(9.1.)

9.2. Lors de la vérification de la conformité d'un tracteur prélevé dans la série, on considère que la production est conforme aux dispositions de la présente directive si les niveaux mesurés ne sont pas supérieurs de plus de 25 % aux limites prescrites au point 6.2.2.

9.3. Si au moins un des niveaux mesurés sur le tracteur prélevé dans la série est supérieur de plus de 25 % aux limites prescrites au point 6.2.2, le constructeur a la possibilité de demander qu'il soit effectué des mesures sur un échantillon d'au moins six tracteurs prélevés dans la série. Les résultats afférents à chaque bande de fréquence devront être interprétés suivant la méthode statistique reproduite à l'annexe III.

(10.)

(11.)

ANNEXE II

MÉTHODE DE MESURE DES PARASITES RADIOÉLECTRIQUES PRODUITS PAR LES SYSTÈMES D'ALLUMAGE À HAUTE TENSION

1. APPAREILS DE MESURE

L'équipement de mesure satisfait aux spécifications de la publication n° 2 (première édition 1961) du Comité international spécial des perturbations radioélectriques (CISPR) ou aux spécifications applicables à l'appareil de mesure du type « crête » comme indiqué dans la publication n° 5 (première édition 1967) du CISPR.

Note:

Lorsque l'équipement dont on dispose ne répond pas complètement à toutes ces spécifications, les différences doivent être précisées.

2. EXPRESSION DES RÉSULTATS

Les résultats des mesures doivent être exprimés en $\mu\text{V}/\text{m}$ pour une largeur de bande de 120 kHz. Pour les résultats statistiques, l'unité logarithmique en dB ($\mu\text{V}/\text{m}$) doit être utilisée. Si, pour certaines fréquences, la largeur de bande réelle B (exprimée en kHz) de l'appareil de mesure est légèrement différente de 120 kHz, les valeurs lues sont rapportées à la largeur de bande de 120 kHz en les multipliant par le facteur $\frac{120}{B}$.

3. EMBLACEMENT DE MESURE

On doit prendre pour aire de mesure un terrain horizontal ne contenant pas, à l'intérieur d'une ellipse ayant un grand axe de 20 m et un petit axe de 17,3 m, de surfaces dont le pouvoir réfléchissant soit appréciable. L'antenne et le centre du moteur sont placés sur le grand axe de l'ellipse, le plan de symétrie du tracteur étant parallèle au petit axe. L'antenne et l'intersection du côté du moteur proche de l'antenne avec le grand axe sont placés chacun à un foyer de l'ellipse. L'appareil de mesure, ou même une cabine ou un tracteur le contenant, peut se trouver à l'intérieur de l'ellipse, à condition d'être à une distance horizontale de l'antenne d'au moins 3 m et, par rapport à celle-ci, du côté opposé au tracteur soumis aux mesures. On doit, en outre, s'assurer qu'il n'y a ni perturbation ni signal étrangers aux mesures capables d'affecter celles-ci sensiblement; à cet effet, on procède à un contrôle avant et après la mesure, moteur arrêté. La mesure ne peut être considérée comme satisfaisante que si elle dépasse d'au moins 10 dB la plus grande valeur lue lors de contrôles antérieur et postérieur.

4. TRACTEUR

- 4.1. Seuls les appareils électriques auxiliaires nécessaires à la marche du moteur doivent être en fonctionnement.
- 4.2. Le moteur doit avoir sa température normale de fonctionnement. Au cours de chaque mesure, le régime du moteur doit être le suivant:

Nombre de cylindres	Méthode de mesure	
	Crête	Quasi-crête
Un	Au-dessus du ralenti	2 500 tours/minute
Deux et plus	Au-dessus du ralenti	1 500 tours/minute

- 4.3. Les mesures ne doivent pas être faites quand il pleut sur le tracteur et pendant les 10 minutes qui suivent l'arrêt de la pluie.

5. ANTENNE

5.1. Hauteur

Le centre du dipôle doit être à 3 m au-dessus du sol.

5.2. Distance de mesure

La distance horizontale de l'antenne à la partie métallique la plus rapprochée du tracteur doit être de 10 m.

5.3. Position de l'antenne par rapport au tracteur

L'antenne est placée successivement à gauche et à droite du tracteur, à deux positions de mesure, l'antenne étant parallèle au plan de symétrie du tracteur et en regard du centre du moteur (voir appendice de la présente annexe).

5.4. Polarisation de l'antenne

Pour chaque point de mesure, les lectures doivent être faites avec le dipôle dans une position horizontale et dans une position verticale (voir appendice de la présente annexe).

5.5. Lectures

Le maximum de quatre lectures doit être pris comme valeur caractéristique de la fréquence à laquelle les mesures ont été faites.

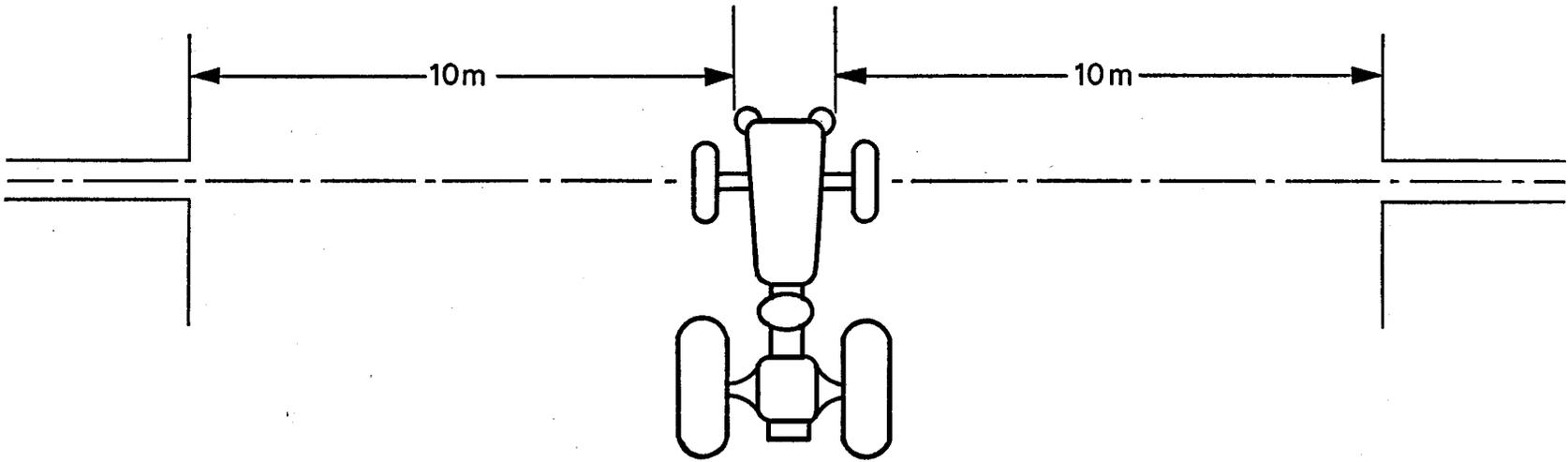
6. FRÉQUENCES

Les mesures doivent être faites dans la gamme de 40 à 250 MHz. On estime qu'un tracteur satisfait très probablement aux valeurs limites prescrites dans la gamme de fréquences s'il y satisfait pour les six valeurs de fréquences suivantes: 45, 65, 90, 150, 180 et 220 MHz (± 5 MHz). (La tolérance de 5 MHz applicable aux six valeurs de fréquence choisies doit permettre de l'affranchir, le cas échéant, d'une perturbation provoquée par des émissions sur la valeur nominale de la fréquence.)

Appendice

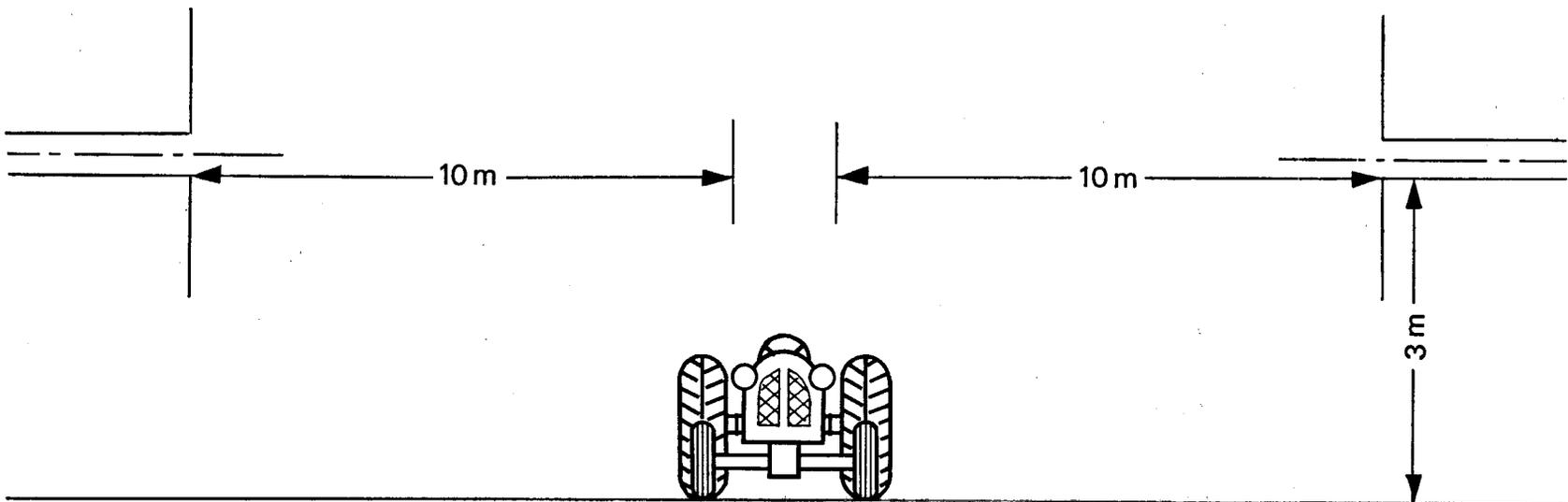
POLARISATION DE L'ANTENNE PAR RAPPORT AU TRACTEUR

Exemple



Plan

Antenne dipôle en place pour mesurer la composante horizontale de la radiation



Élévation

Antenne dipôle en place pour mesurer la composante verticale de la radiation

ANNEXE III

MÉTHODE STATISTIQUE DE CONTRÔLE DE L'ANTIPARASITAGE

La condition qui suit doit être remplie pour permettre d'assurer, avec une probabilité de 80 %, que 80 % des tracteurs construits sont conformes à la limite spécifiée L :

$$\bar{x} + kS_n \leq L$$

où \bar{x} = moyenne arithmétique des résultats sur n tracteurs

k = facteur statistique dépendant de n extrait du tableau ci-dessous :

n = 6	7	8	9	10	11	12
k = 1,42	1,35	1,30	1,27	1,24	1,21	1,20

S_n = écart moyen des résultats sur n tracteurs

$S_n^2 = \sum (x - \bar{x})^2 / (n - 1)$,

x = résultat individuel,

L = limite spécifiée,

S_n , x, \bar{x} et L sont exprimés en dB ($\mu\text{V/m}$).

Si le premier échantillon de n tracteurs ne satisfait pas aux spécifications, un deuxième échantillon de n tracteurs doit être soumis à l'essai et tous les résultats doivent être considérés comme venant d'un lot de 2 n tracteurs.

ANNEXE IV

Indication
de l'administration

MODÈLE

COMMUNICATION CONCERNANT LA RÉCEPTION D'UN TYPE DE TRACTEUR EN
CE QUI CONCERNE L'ANTIPARASITAGE

- Numéro de réception:
- 1. Marque (raison sociale):
- 2. Type et dénomination commerciale du tracteur:
.....
- 3. Nom et adresse du constructeur:
- 4. Nom et adresse du mandataire éventuel du constructeur:
.....
- 5. Description sommaire du dispositif d'antiparasitage et du tracteur équipé de ce dispositif:
.....
- 6. Date de la présentation du tracteur à la réception:
- 7. Service technique chargé des essais de réception:
.....
- 8. Date du procès-verbal délivré par ce service:
- 9. Numéro du procès-verbal délivré par ce service:
- 10. La réception en ce qui concerne l'antiparasitage est accordée/refusée (1)
- 11. Lieu:
- 12. Date:
- 13. Signature:
- 14. Sont annexées à la présente communication les pièces suivantes qui portent le numéro de réception indiqué ci-dessus:
..... dessins, schémas et plans du moteur et de son compartiment,
..... photographies du moteur et de son compartiment,
..... bordereau des éléments, dûment identifiés, formant le dispositif d'antiparasitage.

(1) Rayer la mention qui ne convient pas.

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la prise de courant montée sur les tracteurs agricoles ou forestiers à roues pour l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière

(75/323/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée ⁽¹⁾,

vu l'avis du Comité économique et social ⁽²⁾,

considérant que les prescriptions techniques auxquelles doivent satisfaire les tracteurs en vertu des législations nationales concernent, entre autres, la prise de courant pour l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques ;

considérant que ces prescriptions diffèrent d'un État membre à un autre ; qu'il en résulte la nécessité que les mêmes prescriptions soient adoptées par tous les États membres, soit en complément, soit aux lieux et places de leurs réglementations actuelles, en vue notamment de permettre la mise en œuvre, pour chaque type de tracteur, de la procédure de réception CEE qui fait l'objet de la directive 74/150/CEE du Conseil, du 4 mars 1974, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la réception des tracteurs agricoles ou forestiers à roues ⁽³⁾ ;

considérant que, en ce qui concerne les prescriptions techniques, il est opportun de reprendre celles adoptées par l'organisation internationale de normalisation dans sa recommandation ISO R/1724 concernant les liaisons électriques pour véhicules avec appareillage électrique de 6 ou 12 V (première édition, avril 1970),

Article premier

1. On entend par tracteur (agricole ou forestier) tout véhicule à moteur, à roues ou à chenilles, ayant au moins deux essieux, dont la fonction réside essentiellement dans sa puissance de traction et qui est spécialement conçu pour tirer, pousser, porter ou actionner certains outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière. Il peut être aménagé pour transporter une charge et des convoyeurs.

2. La présente directive ne s'applique qu'aux tracteurs définis au paragraphe 1, montés sur pneumatiques, ayant deux essieux et une vitesse maximale par construction comprise entre 6 et 25 kilomètres par heure.

Article 2

Les États membres ne peuvent refuser la réception CEE ni la réception de portée nationale d'un tracteur pour des motifs concernant la prise de courant pour l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques si ce tracteur est équipé d'une prise de courant répondant aux prescriptions figurant à l'annexe.

Article 3

Les États membres ne peuvent refuser l'immatriculation ou interdire la vente, la mise en circulation ou l'usage des tracteurs pour des motifs concernant la prise de courant pour l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques si ces tracteurs sont équipés d'une prise de courant répondant aux prescriptions figurant à l'annexe.

Article 4

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter au progrès technique les prescriptions de l'annexe

⁽¹⁾ JO n° C 160 du 18. 12. 1969, p. 29.

⁽²⁾ JO n° C 48 du 16. 4. 1969, p. 21.

⁽³⁾ JO n° L 84 du 28. 3. 1974, p. 10.

sont arrêtées conformément à la procédure prévue à l'article 13 de la directive 74/150/CEE.

Article 5

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

2. Les États membres veillent à communiquer à la Commission le texte des dispositions essentielles de

droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 6

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE

Le tracteur doit être pourvu d'un socle fixe à sept pôles conforme à la recommandation ISO R/1724 (première édition, avril 1970) relative à la tension de 12 volts pour permettre l'alimentation des dispositifs d'éclairage et de signalisation lumineuse des outils, machines ou remorques destinés à l'emploi dans l'exploitation agricole ou forestière.

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux
générateurs aérosols

(75/324/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée ⁽¹⁾,vu l'avis du Comité économique et social ⁽²⁾,

considérant que, dans certains États membres, les générateurs aérosols doivent présenter certaines caractéristiques techniques fixées par des prescriptions impératives; que ces prescriptions diffèrent d'un État membre à un autre; que, par leurs disparités, elles entravent les échanges à l'intérieur de la Communauté;

considérant que ces obstacles à l'établissement et au fonctionnement du marché commun peuvent être éliminés si les mêmes prescriptions sont adoptées par tous les États membres soit en complément, soit au lieu et place de leurs législations actuelles; que ces prescriptions doivent concerner plus particulièrement la fabrication, le conditionnement et les capacités nominales des générateurs aérosols;

considérant que, en l'état actuel de la technique, il convient de limiter le champ d'application de la présente directive aux générateurs aérosols dont le récipient est en métal, en verre ou en plastique;

considérant que, pour tenir compte du progrès de la technique, il est nécessaire de prévoir une adaptation rapide des prescriptions techniques définies à l'annexe de la présente directive; qu'il convient, pour faciliter la mise en œuvre des mesures requises à cet effet, de prévoir une procédure établissant une coopération étroite entre les États membres et la Commission au sein du comité pour l'adaptation au progrès technique de la directive « générateurs aérosols »;

considérant qu'il pourrait arriver que des générateurs aérosols mis sur le marché, bien que répondant aux prescriptions de la présente directive et de son annexe, compromettent la sécurité; qu'il convient donc de prévoir une procédure destinée à pallier ce danger,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Article premier

La présente directive s'applique aux générateurs aérosols, tels qu'ils sont définis à l'article 2, à l'exception de ceux dont le récipient a une capacité totale inférieure à 50 millilitres et de ceux dont le récipient a une capacité totale supérieure à celle indiquée aux points 3.1, 4.1.1, 4.2.1, 5.1 et 5.2 de l'annexe de la présente directive.

Article 2

On entend par générateur aérosol, au sens de la présente directive, l'ensemble constitué par un récipient non réutilisable en métal, en verre ou en plastique contenant un gaz comprimé, liquéfié ou dissous sous pression, avec ou sans liquide, pâte ou poudre et pourvu d'un dispositif de prélèvement permettant la sortie du contenu sous forme de particules solides ou liquides en suspension dans un gaz, ou sous forme de mousse, de pâte ou de poudre, ou à l'état liquide.

Article 3

Le responsable de la mise sur le marché des générateurs aérosols appose sur ces derniers le signe « 3 » (epsilon renversé) attestant ainsi qu'ils répondent aux prescriptions de la présente directive et de son annexe.

Article 4

Les États membres ne peuvent, pour des raisons concernant les exigences contenues dans la présente directive et son annexe, refuser, interdire ou restreindre la mise sur le marché d'un générateur aérosol qui répond aux prescriptions de la présente directive et de son annexe.

⁽¹⁾ JO n° C 83 du 11. 10. 1973, p. 24.

⁽²⁾ JO n° C 101 du 23. 11. 1973, p. 28.

Article 5

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter au progrès technique l'annexe de la présente directive, sont arrêtées selon la procédure prévue à l'article 7.

Article 6

1. Il est institué un comité pour l'adaptation au progrès technique de la directive « générateurs aérosols », ci-après dénommé « comité », qui est composé de représentants des États membres et présidé par un représentant de la Commission.

2. Le comité établit son règlement intérieur.

Article 7

1. Dans le cas où il est fait référence à la procédure définie au présent article, le comité est saisi par son président, soit à l'initiative de celui-ci, soit à la demande du représentant d'un État membre.

2. Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des mesures à prendre. Le comité émet son avis sur le projet dans un délai de deux mois. Il se prononce à la majorité de 41 voix, les voix des États membres étant affectées de la pondération prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité. Le président ne prend pas part au vote.

3. a) La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité.
- b) Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans tarder au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée.
- c) Si, à l'expiration d'un délai de trois mois à compter de la saisine du Conseil, celui-ci n'a pas statué, les mesures proposées sont arrêtées par la Commission.

Article 8

1. Sans préjudice d'autres directives communautaires, notamment des directives relatives aux substances et préparations dangereuses, chaque générateur aérosol, ou une étiquette qui y est attachée dans le cas où il n'est pas possible de porter des indications sur le générateur aérosol en raison de ses petites dimensions

(capacité totale égale ou inférieure à 150 millilitres), doit porter de manière visible, lisible et indélébile les indications suivantes :

- a) le nom et l'adresse ou la marque déposée du responsable de la mise sur le marché du générateur aérosol ;
- b) le symbole de conformité à la présente directive, à savoir le signe « 3 » (epsilon renversé) ;
- c) des indications codées permettant d'identifier le lot de production ;
- d) les mentions énumérées au point 2.2 de l'annexe ;
- e) le contenu net en poids et en volume.

2. Les États membres peuvent subordonner la mise sur le marché sur leur territoire des générateurs aérosols à l'emploi, pour la rédaction de l'étiquetage, de la ou des langues nationales.

Article 9

Les États membres prennent toutes les mesures utiles pour empêcher l'utilisation sur les générateurs aérosols de marques ou inscriptions propres à créer une confusion avec le signe « 3 » (epsilon renversé).

Article 10

1. Si un État membre constate, sur la base d'une motivation circonstanciée, qu'un ou plusieurs générateurs aérosols, bien que conformes aux prescriptions de la présente directive, présentent un danger pour la sécurité ou la santé, il peut provisoirement interdire ou soumettre à des conditions particulières sur son territoire la mise sur le marché de ce ou ces générateurs aérosols. Il en informe immédiatement les autres États membres et la Commission, en précisant les motifs justifiant sa décision.

2. La Commission procède, dans un délai de six semaines, à la consultation des États membres intéressés, puis elle émet sans tarder son avis et prend les mesures appropriées.

3. Si la Commission est d'avis que des adaptations techniques à la présente directive sont nécessaires, ces adaptations sont arrêtées, soit par la Commission, soit par le Conseil, selon la procédure prévue à l'article 7 ; dans ce cas, l'État membre qui a adopté des mesures de sauvegarde peut les maintenir jusqu'à l'entrée en vigueur de ces adaptations.

Article 11

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification et en informent immédiatement la Commission.

2. Les États membres veillent à communiquer à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 12

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE

1. DÉFINITIONS

1.1. Pressions

Par « pressions », on entend les pressions internes exprimées en bars (pressions relatives).

1.2. Pression d'épreuve

Par « pression d'épreuve », on entend la pression à laquelle le récipient vide du générateur aérosol peut être soumis pendant 25 secondes sans qu'une fuite ne se produise ou que les récipients en métal ou en plastique ne présentent des déformations visibles et permanentes, à l'exception de celles admises au point 6.1.1.2.

1.3. Pression de rupture

Par « pression de rupture », on entend la pression minimale qui provoque une ouverture ou une cassure du récipient du générateur aérosol.

1.4. Capacité totale du récipient

Par « capacité totale », on entend le volume, exprimé en millilitres, d'un récipient ouvert défini au ras de son ouverture.

1.5. Capacité nette

Par « capacité nette », on entend le volume, exprimé en millilitres, du récipient du générateur aérosol conditionné.

1.6. Volume de la phase liquide

Par « volume de la phase liquide », on entend le volume qui est occupé par les phases non gazeuses dans le récipient du générateur aérosol conditionné.

1.7. Conditions d'essai

Par « conditions d'essai », on entend les pressions d'épreuve et de rupture exercées hydrauliquement à 20 °C (à ± 5 °C).

1.8. Composants inflammables

Par « composants inflammables » on entend :

- a) les gaz qui sont inflammables au contact de l'air à une pression normale;
- b) les substances et préparations liquides dont le point d'éclair est inférieur ou égal à 100 °C.

La méthode de détermination du point d'éclair est définie 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 des États membres relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 73/146/CEE ⁽²⁾.

2. DISPOSITIONS GÉNÉRALES

2.1. Construction et équipement

- 2.1.1. Le générateur aérosol conditionné doit être tel qu'il répond, dans des conditions normales d'emploi et de stockage, aux dispositions de la présente annexe.

⁽¹⁾ JO n° 196 du 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ JO n° L 167 du 25. 6. 1973, p. 1.

- 2.1.2. La valve doit, dans des conditions normales de stockage et de transport, permettre une fermeture pratiquement étanche du générateur aérosol et être protégée contre toute ouverture involontaire ainsi que contre toute détérioration, par exemple à l'aide d'un couvercle de protection.
- 2.1.3. La résistance mécanique du générateur aérosol ne doit pas pouvoir être diminuée par l'action des substances contenues dans le récipient, même pendant une période prolongée de stockage.
- 2.2. **Inscriptions**
- Sans préjudice notamment des directives relatives aux substances et préparations dangereuses, chaque générateur aérosol ou son emballage doit porter d'une façon visible et lisible les mentions suivantes:
- a) « Récipient sous pression. À protéger contre les rayons solaires et à ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C. Ne pas percer ou brûler, même après usage »;
 - b) « Ne pas vaporiser vers une flamme ou un corps incandescent », à moins que le générateur aérosol ait été prévu à cet effet;
 - c) « Inflammable » ou le symbole d'une flamme si le contenu comprend plus de 45 % en poids de composants inflammables, ou plus de 250 grammes de ces matières.
3. **DISPOSITIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX GÉNÉRATEURS AÉROSOLS DONT LE RÉCIPIENT EST EN MÉTAL**
- 3.1. **Capacité**
- La capacité totale de ces récipients ne peut pas dépasser 1 000 millilitres.
- 3.1.1. *Pression d'épreuve du récipient*
- a) Pour les récipients destinés à être conditionnés sous une pression inférieure à 6,7 bars à 50 °C, la pression d'épreuve doit être au moins égale à 10 bars.
 - b) Pour les récipients destinés à être conditionnés sous une pression égale ou supérieure à 6,7 bars à 50 °C, la pression d'épreuve doit être de 50 % supérieure à la pression interne à 50 °C.
- 3.1.2. *Conditionnement*
- À 50 °C, la pression du générateur aérosol ne doit pas dépasser 12 bars, quel que soit le type de gaz utilisé pour le conditionnement.
- 3.1.3. *Volume de la phase liquide*
- À 50 °C, le volume de la phase liquide existante ne doit pas dépasser 87 % de la capacité nette.
- Toutefois, pour les récipients à fond concave qui devient convexe avant l'éclatement, le volume de la phase liquide, à 50 °C, peut atteindre 95 % de la capacité nette.
4. **DISPOSITIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX GÉNÉRATEURS AÉROSOLS DONT LE RÉCIPIENT EST EN VERRE**
- 4.1. **Récipients plastifiés ou protégés de façon permanente**
- Les récipients de ce type peuvent être utilisés pour le conditionnement au gaz comprimé, liquéfié ou dissous.
- 4.1.1. *Capacité*
- La capacité totale de ces récipients ne peut pas dépasser 220 millilitres.

4.1.2. *Revêtement*

Le revêtement doit être constitué par une enveloppe protectrice en matière plastique ou autre matériau adapté, destiné à éviter le risque de projection d'éclats de verre en cas de bris accidentel du récipient, et doit être conçu de manière telle qu'il n'y ait aucune projection d'éclats de verre lorsque le générateur aérosol conditionné, porté à la température de 20 °C, tombe d'une hauteur de 1,8 m sur un sol en béton.

4.1.3. *Pression d'épreuve du récipient*

- a) Les récipients utilisés pour le conditionnement au gaz comprimé ou dissous doivent résister à une pression d'épreuve au moins égale à 12 bars.
- b) Les récipients utilisés pour le conditionnement au gaz liquéfié doivent résister à une pression d'épreuve au moins égale à 10 bars.

4.1.4. *Conditionnement*

- a) Les générateurs aérosols conditionnés avec des gaz comprimés ne devront pas avoir à supporter, à 50 °C, une pression supérieure à 9 bars.
- b) Les générateurs aérosols conditionnés avec des gaz dissous ne devront pas avoir à supporter, à 50 °C, une pression supérieure à 8 bars.
- c) Les générateurs aérosols conditionnés avec des gaz liquéfiés ou des mélanges de gaz liquéfiés ne devront pas avoir à supporter, à 20 °C, des pressions supérieures à celles indiquées dans le tableau suivant:

Capacité totale	Pourcentage en poids du gaz liquéfié dans le mélange total		
	20%	50%	80%
de 50 à 80 ml	3,5 bars	2,8 bars	2,5 bars
de plus de 80 ml à 160 ml	3,2 bars	2,5 bars	2,2 bars
de plus de 160 ml à 220 ml	2,8 bars	2,1 bars	1,8 bar

Ce tableau indique les limites de pression admissibles à 20 °C en fonction du pourcentage de gaz.

Pour les pourcentages de gaz qui ne figurent pas dans ce tableau, les pressions limites sont calculées par extrapolation.

4.1.5. *Volume de la phase liquide*

À 50 °C, le volume de la phase liquide du générateur aérosol conditionné ne doit pas dépasser 90% de la capacité nette.

4.2. *Récipient en verre non protégé*

Les générateurs aérosols qui utilisent des récipients en verre non protégé sont conditionnés exclusivement avec du gaz liquéfié ou dissous.

4.2.1. *Capacité*

La capacité totale de ces récipients ne peut pas dépasser 150 millilitres.

4.2.2. *Pression d'épreuve du récipient*

La pression d'épreuve du récipient doit être au moins égale à 12 bars.

4.2.3. *Conditionnement*

- a) Les générateurs aérosols conditionnés avec des gaz dissous ne devront pas avoir à supporter, à 50 °C, une pression supérieure à 8 bars.

- b) Les générateurs aérosols conditionnés avec des gaz liquéfiés ne devront pas avoir à supporter, à 20 °C, des pressions supérieures à celles indiquées dans le tableau suivant:

Capacité totale	Pourcentage en poids du gaz liquéfié dans le mélange total		
	20 %	50 %	80 %
de 50 à 70 ml	1,5 bar	1,5 bar	1,25 bar
de plus de 70 à 150 ml	1,5 bar	1,5 bar	1 bar

Ce tableau indique les limites de pression admissibles à 20 °C en fonction du pourcentage de gaz liquéfié.

Pour les pourcentages de gaz qui ne figurent pas dans ce tableau, les pressions limites sont calculées par extrapolation.

4.2.4. *Volume de la phase liquide*

À 50 °C, le volume de la phase liquide du générateur aérosol conditionné au gaz liquéfié ou dissous ne doit pas dépasser 90 % de la capacité nette.

5. DISPOSITIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX GÉNÉRATEURS AÉROSOLS DONT LE RÉCIPIENT EST EN PLASTIQUE

- 5.1. Les générateurs aérosols dont le récipient est en plastique et qui, à la rupture, peuvent produire des éclats sont assimilés à des générateurs aérosols dont le récipient est en verre non protégé.

- 5.2. Les générateurs aérosols dont le récipient est en plastique et qui, à la rupture, ne peuvent pas produire des éclats sont assimilés à des générateurs aérosols dont le récipient est en verre avec enveloppe protectrice.

6. ESSAIS

- 6.1. Exigences relatives aux essais, à garantir par le responsable de la mise sur le marché

6.1.1. *Épreuve hydraulique sur les récipients vides*

- 6.1.1.1. Les récipients en métal, en verre ou en matière plastique des générateurs aérosols doivent pouvoir résister à un test de pression hydraulique conformément aux points 3.1.1, 4.1.3 et 4.2.2.

- 6.1.1.2. Les récipients en métal comportant des déformations asymétriques ou des déformations importantes ou autres défauts similaires seront rejetés. Une déformation symétrique légère du fond, ou celle affectant le profil de la paroi supérieure, est admise si le récipient satisfait au test de rupture.

6.1.2. *Test de rupture des récipients vides en métal*

Le responsable de la mise sur le marché doit s'assurer que la pression de rupture des récipients est supérieure d'au moins 20 % à la pression d'épreuve prévue.

6.1.3. *Test de chute des récipients en verre protégé*

Le fabricant doit s'assurer que les récipients satisfont aux conditions d'essai prévues au point 4.1.2.

6.1.4. *Vérification individuelle des générateurs aérosols conditionnés*

- 6.1.4.1. a) Chaque générateur aérosol conditionné doit être immergé dans un bain d'eau. La température de l'eau et le temps de séjour du générateur aérosol dans le bain doivent être tels qu'ils permettent:
- au contenu du générateur aérosol d'atteindre la température uniforme de 50 °C,
 - ou
 - à la pression du générateur aérosol d'atteindre celle exercée par le contenu à une température uniforme de 50 °C.
- b) Tout générateur aérosol présentant une déformation visible et permanente ou une fuite doit être rejeté.

6.1.4.2. Toutefois, tout système d'essai permettant d'obtenir un résultat équivalent à celui du bain d'eau peut être utilisé par le responsable de la mise sur le marché, sous sa responsabilité et avec l'accord du comité visé à l'article 6 de la directive.

6.2. **Exemples d'essais de contrôle pouvant être effectués par les États membres**

6.2.1. *Essai des récipients vides*

La pression d'épreuve est appliquée pendant 25 secondes sur cinq récipients prélevés au hasard dans un lot homogène de 2 500 récipients vides, c'est-à-dire fabriqués avec les mêmes matériaux et le même processus de fabrication en série continue, ou dans un lot constituant la production horaire.

Si un seul de ces récipients ne satisfait pas au test, on prélèvera au hasard, dans le même lot, dix récipients supplémentaires que l'on soumettra au même test.

Si l'un des récipients ne satisfait pas au test, le lot entier est impropre à l'utilisation.

6.2.2. *Essai des générateurs aérosols conditionnés*

Les essais de contrôle d'étanchéité sont réalisés par immersion, dans un bain d'eau, d'un nombre significatif de générateurs aérosols conditionnés. La température de l'eau et le temps de séjour des générateurs aérosols dans le bain doivent être tels qu'ils permettent au contenu d'atteindre la température uniforme de 50 °C pendant le temps nécessaire pour que l'on puisse s'assurer qu'aucune fuite ni cassure ne se produisent.

Tout lot de générateurs aérosols qui ne satisfait pas à ces essais doit être considéré comme impropre à l'utilisation.
