

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*

Commission

- ★ **Directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires** 1

II

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

COMMISSION

DIRECTIVE 92/18/CEE DE LA COMMISSION

du 20 mars 1992

modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 81/852/CEE du Conseil, du 28 septembre 1981, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ⁽¹⁾, modifiée par la directive 87/20/CEE ⁽²⁾,

vu la directive 90/677/CEE du Conseil, du 13 décembre 1990, élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments vétérinaires immunologiques ⁽³⁾, et notamment son article 5,

considérant que, à la suite de l'adoption de la directive 90/677/CEE, il est nécessaire de modifier l'annexe de la directive 81/852/CEE afin de prévoir des dispositions spéciales en ce qui concerne les essais de médicaments vétérinaires immunologiques;

considérant qu'il est, en outre, nécessaire d'adapter au progrès technique les prescriptions existantes, prévues à l'annexe de la directive 81/852/CEE;

considérant que les dispositions prévues par la présente directive sont conformes à l'opinion du comité pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimina-

tion des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments vétérinaires établi en vertu de l'article 2 *ter* de la directive 81/852/CEE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

Le texte de l'annexe de la directive 81/852/CEE est remplacé par le texte de l'annexe de présente directive.

Article 2

1. Les États membres appliquent les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1^{er} avril 1993. Ils en informent immédiatement la Commission.
2. Lorsque les États membres adoptent ces mesures, celles-ci doivent faire référence à la présente directive, ou être accompagnées d'une telle référence au moment de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont fixées par les États membres.

Article 3

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mars 1992.

Par la Commission
Martin BANGEMANN
Vice-président

(1) JO n° L 317 du 6. 11. 1981, p. 16.

(2) JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 34.

(3) JO n° L 373 du 31. 12. 1990, p. 26.

ANNEXE

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en vertu de l'article 5 de la directive 81/851/CEE du Conseil ⁽¹⁾ sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans l'«Avis aux demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires dans les États membres de la Communauté européenne», publié par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume V: *Les médicaments vétérinaires*.

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

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le

marché accordée, toute information relative à l'évaluation des risques/avantages qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement aux autorités compétentes.

Les États membres doivent veiller à ce que toutes les expériences sur des animaux soient exécutées en conformité avec la directive 89/609/CEE du Conseil, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ⁽²⁾.

Les dispositions prévues au titre I^{er} de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires destinés à provoquer une immunité active ou passive ou à diagnostiquer l'état d'immunité.

Les dispositions prévues au titre II de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux pour provoquer une immunité active ou passive ou pour diagnostiquer l'état d'immunité, ci-après dénommés «médicaments immunologiques vétérinaires».

TITRE PREMIER

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

PREMIÈRE PARTIE

RÉSUMÉ DU DOSSIER

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

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

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

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

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document prouvant que le fabricant est autorisé à produire les médicaments vétérinaires en question, défini à l'article 24 de la directive 81/851/CEE, ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, une copie de tous les résumés des caractéristiques

du produit selon l'article 5 bis de la directive 81/851/CEE tels qu'approuvés par les États membres, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le demandeur doit proposer un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 5 bis de la directive 81/851/CEE.

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

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 7 de la directive 81/851/CEE, des rapports d'experts doivent être présentés sur la documentation analytique, la documentation toxico-pharmacologique, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques.

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

(1) JO n° L 317 du 6. 11. 1981, p. 1.

(2) JO n° L 358 du 18. 12. 1986, p. 1.

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

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

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS ANALYTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

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

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

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 3 de la directive 81/851/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Description qualitative

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

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

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

2. Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 5 deuxième alinéa point 3 de la directive 81/851/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, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration (1).

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la «composition quantitative» de tous les principes actifs du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale pour la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

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

Ces indications sont complétées:

- pour les préparations injectables par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
- pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,
- pour des sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou des dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

(1) JO n° L 11 du 14. 1. 1978, p. 18.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans l'un des États de la Communauté européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.

4. Développement galénique

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

B. DESCRIPTION DU MODE DE PRÉPARATION

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 4 de la directive 81/851/CEE est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum:

- l'évocation des diverses étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipient pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle du produit fini,
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu de produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

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

Dans le cas:

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un État membre
- ou

- d'un principe actif décrit dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/CEE comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

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

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

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 5 deuxième alinéa point 9 de la directive 81/851/CEE. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

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

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

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée nationale d'un État

membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne*, ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

Les composants ne figurant à aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:

- a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;
- b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la *Pharmacopée européenne* est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire, s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les 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 du médicament ou perturber les résultats analytiques;
- e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux 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) lorsque des matériaux d'origine animale sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;
- g) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

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

Les informations ci-après concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournis en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament:

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

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

2. Lorsque des matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques, sont utilisés dans la fabrication du médicament vétérinaire, l'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

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

- 2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.
- 2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

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

D. 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 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/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 du médicament à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des 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 médicament est essentiellement défini par son procédé de préparation.

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

E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

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

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/CEE, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

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

1.1. Caractères généraux du produit fini

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

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

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

1.2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de

fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

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

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

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de 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 aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique *in vitro* ou *in vivo* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

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

1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

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

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

1.4. *Essais d'innocuité*

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

F. CONTRÔLES DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 6 et 9 de la directive 81/851/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ÉTUDE DES RÉSIDUS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les États membres doivent veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire prévues par les directives 87/18/CEE (1) et 88/320/CEE (2) du Conseil.

A. Essais d'innocuité

CHAPITRE PREMIER

CONDUITE DES ESSAIS

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence:

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

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

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

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

2. Pharmacologie

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

D'autre part, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent

(1) JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 29.

(2) JO n° L 145 du 11. 6. 1988, p. 35.

en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament.

Voilà pourquoi la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

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

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination,
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme,
- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur la durée précédant leur apparition et la rémission.

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

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

3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. L'expérimentateur doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. La durée de l'essai doit être de 90 jours au minimum. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

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

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

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

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie chapitre I^{er} section B. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

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

3.4.1. Étude des effets au niveau de la reproduction

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

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

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du

comportement maternel; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

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

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

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

3.5. Mutagénéité

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

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

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

3.6. Cancérogénéité

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

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

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

3.7. Dérégulations

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de

toxicité par administration répétée, des essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où:

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

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité

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

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

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

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

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

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

4.3. Observations chez l'homme

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

5. Écotoxicité

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

- 5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE.
- 5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. Lors de la première étape, l'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte:
- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),
 - du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
 - de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments;
 - de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.
- 5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à l'expérimentateur de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'étendue et de la durée de l'exposition du produit à l'environnement et des renseignements sur ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par la présente directive.
- 5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne:
- le devenir et le comportement dans le sol,
 - le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air,
 - les effets sur les organismes aquatiques,
 - les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.
- Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE du Conseil ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 91/632/CEE de la Commission ⁽²⁾, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.
- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) la description détaillée de la substance à l'étude comprenant:
- la dénomination commune internationale (DCI),
 - la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA),
 - le numéro du *Chemical Abstract Service* (CAS),
 - la classification thérapeutique et pharmacologique,
 - les synonymes et abréviations,
 - la formule structurale,
 - la formule moléculaire,
 - le poids moléculaire,
 - le degré de pureté,
 - la composition qualitative et quantitative des impuretés,
 - la description des propriétés physiques,
 - le point de fusion,
 - le point d'ébullition,
 - la pression de vapeur,
 - la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
 - la densité,
 - les spectres de réfraction, de rotation, etc.;
- c) un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF);
- d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. À titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;
- e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;
- f) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à la sécurité du produit sur les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination et sur ses effets secondaires possibles, son champ d'application, les doses actives et les incompatibilités éventuelles;
- g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (DJA);
- h) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

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

⁽¹⁾ JO n° L 196 du 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ JO n° L 338 du 10. 12. 1991, p. 23.

- i) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;
- j) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets secondaires et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination;
- k) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des informations visées ci-dessus, élaborée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les essais de sécurité pertinents et de références bibliographiques exactes.

B. Étude des résidus

CHAPITRE PREMIER

CONDUITE DES ESSAIS

1. Introduction

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

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

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

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux qui produisent des denrées alimentaires, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:

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

2. Métabolisme et cinétique des résidus

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

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

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

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

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

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

2.2. Déplétion des résidus

Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le délai d'attente.

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

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

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

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

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées:

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

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

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS
ET DOCUMENTS

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

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

QUATRIÈME PARTIE

ESSAIS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE sont présentés conformément aux prescriptions des chapitres I^{er}, II et III ci-après.

CHAPITRE PREMIER

EXIGENCES D'ORDRE PRÉCLINIQUE

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

A. Pharmacologie

A.1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

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

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique globale du principe actif, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions.

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

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

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

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

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

A.2. Pharmacocinétique

Pour les nouveaux principes actifs, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

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

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

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

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

A.2.1. Biodisponibilité / bioéquivalence

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

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament est comparée à la formule existante,
- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie,
- dans tous les cas visés à l'article 5 second alinéa point 10 i), ii) et iii) de la directive 81/851/CEE.

B. Tolérance chez l'animal de destination

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

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

C. Résistance

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

CHAPITRE II

EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE

1. Principes généraux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Conduite des essais

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

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

Avant le début de l'essai, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 43 à 47 de la directive 81/851/CEE relative à l'étiquetage des médicaments vétérinaires s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention «pour essais cliniques vétérinaires uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

CHAPITRE III

RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

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

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

1. Fiches d'observations précliniques

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

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

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

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

- a) un résumé;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant

l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations;

- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

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

2.1. Fiches d'observations cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit:

- a) nom, adresse, fonction et titres de l'expérimentateur responsable;
- b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux;
- c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais à l'aveugle, et précisant la voie d'administration, le plan des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;
- d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments;
- e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente;
- f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir;
- g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc.);
- h) identification précise de la préparation d'essai utilisée pour l'essai clinique;
- i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);
- j) durée du traitement et période d'observation subséquente;
- k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et dans ce cas, sur les interactions constatées;
- l) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication); la mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique;

- m) toutes informations sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;
- n) incidence sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);
- o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;
- p) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

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

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins 5 ans après que le médicament n'est plus autorisé.

2.2. Résumé et conclusions des observations cliniques

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

- a) le nombre de témoins, le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci:
 - n'ont reçu aucun traitement,
 - ont reçu un placebo,
 - ont reçu un autre médicament autorisé à effet connu,
 - ont reçu le principe actif étudié dans une formulation différente ou par une voie différente;

- d) la fréquence des effets secondaires constatés;
- e) observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments);
- f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
- g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité dans les conditions d'utilisation envisagée, sur l'effet thérapeutique du médicament avec toutes les précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

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

3. Rapport d'expert final

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

TITRE II

EXIGENCES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

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

CINQUIÈME PARTIE

RÉSUMÉ DU DOSSIER

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

Le médicament immunologique vétérinaire qui fait l'objet de la demande doit être identifié par son nom et par le nom des principes

actifs, ainsi que par son dosage et sa forme pharmaceutique, la méthode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du produit pour la vente.

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

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

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des

médicaments immunologiques vétérinaires, conformément à l'article 24 de la directive 81/851/CEE (accompagné d'une brève description des locaux où a lieu la production). Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Le demandeur doit également soumettre une liste des pays dans lesquels une autorisation a été accordée ainsi qu'une copie de tous les résumés des caractéristiques du produit, conformément à l'article 5 bis de la directive 81/851/CEE reconnus par les États membres, et enfin une liste des pays dans lesquels une demande a été déposée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le demandeur doit présenter un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 5 bis de la directive 81/851/CEE.

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

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 7 de la directive 81/851/CEE, il convient de fournir des rapports d'experts sur tous les aspects de la documentation.

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

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

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

SIXIÈME PARTIE

ESSAIS ANALYTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) DES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

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

Là où les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes, le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire

doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 3 de la directive 81/851/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Composition qualitative

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

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

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

2. Par «termes usuels» destinés à désigner les composants du médicament immunologique vétérinaire, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 5 deuxième alinéa point 3 de la directive 81/851/CEE:

- pour les produits figurant à la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toute les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte sont désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE.

3. Composition quantitative

Pour donner la «composition quantitative» des principes actifs du médicament immunologique à usage vétérinaire, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéine spécifique, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque principe actif et, en ce qui

concerne l'adjuvant et les composants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant au paragraphe B ci-après.

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

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

4. Développement galénique

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

B. DESCRIPTION DU MODE DE PRÉPARATION DU PRODUIT FINI

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 4 de la directive 81/851/CEE, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum:

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

C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

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

Dans le cas:

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un État membre,
- ou
- d'un principe actif décrit dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'il est produit

selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/CEE comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Ces renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

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

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

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 5 deuxième alinéa point 9 de la directive 81/851/CEE. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par une référence détaillée à la pharmacopée en cause.

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

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

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne*, ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction. Pour les principes actifs, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique

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

L'origine et l'historique des matières premières doivent être indiqués et documentés. Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression [nom, origine, fonction du réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

Le matériel souche, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents incidents doivent être recherchées.

Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Ces renseignements doivent comporter:

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

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

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

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

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

2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes:

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

D. CONTRÔLES AU COURS DE LA PRODUCTION

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/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 l'uniformité de la fabrication et du produit final.
2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 9 et 10 de la directive 81/851/CEE, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la *Pharmacopée européenne* ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autori-

sation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

1. Caractéristiques générales du produit fini

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

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, l'indice de réfraction, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

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

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

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

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des principes actifs, très nombreux ou en très 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 sa formule du médicament immunologique vétérinaire commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

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

4. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

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

Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur; tout autre constituant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.

5. Essais d'innocuité

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

6. Essais de stérilité et de pureté

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

7. Inactivation

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

8. Humidité résiduelle

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

9. Constance entre les lots

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

F. ESSAIS DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 5 deuxième alinéa points 6 et 9 de la directive 81/851/CEE sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

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

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

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

de présenter des données à l'appui de la durée de validité proposée pour le produit reconstitué.

SEPTIÈME PARTIE

ESSAIS D'INNOCUITÉ

A. INTRODUCTION

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

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

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions du paragraphe B ci-après.
3. Les États membres doivent veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire prévus par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

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

C. ESSAIS DE LABORATOIRE

1. Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament immunologique vétérinaire doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à toutes les espèces et catégories auxquelles il est destiné. Les animaux doivent être placés en observation et les signes de réaction locale ou systémique recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examen devant toutefois durer 14 jours, au moins, après l'administration.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

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

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant les 14 jours suivant l'administration au moins.

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

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

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant 14 jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

4. Étude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs.

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

5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament immunologique vétérinaire en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

La diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant.

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé comme vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait ainsi que dans les sécrétions nasales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la

réplication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux d'élevage contre des maladies zoonotiques bien établies.

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

La réversion vers la virulence doit être étudiée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit final au niveau duquel l'organisme est le plus faiblement atténué. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins 5 passages sur des animaux de l'espèce de destination et, si une déficience au niveau de la réplication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, une propagation *in vitro* de l'organisme peut être effectuée entre deux passages *in vivo*. Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

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

6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement génomique avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

7. Étude des résidus

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

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

8. Interactions

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

D. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

E. ÉCOTOXICITÉ

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament immunologique vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur

l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

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

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

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

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 91/632/CEE de la Commission ⁽²⁾, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

HUITIÈME PARTIE

ESSAIS D'EFFICACITÉ

A. INTRODUCTION

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du

⁽¹⁾ JO n° 196 du 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ JO n° L 338 du 10. 12. 1991, p. 23.

médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 5 deuxième alinéa point 10 de la directive 81/851/CEE, sont présentés conformément aux dispositions suivantes.
3. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

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

4. Avant le début de l'essai, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.
5. À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 43 à 47 de la directive 81/851/CEE s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention «pour essais cliniques vétérinaires uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

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

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

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

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

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce de destination et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.

4. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires plurivalents et les associations médicamenteuses, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, il faut prouver leur compatibilité.
5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du produit à l'efficacité du plan dans son ensemble doit être démontré.
6. Il faut utiliser une dose correspondant à la quantité de produit préconisée dans le mode d'emploi et dont le titre ou l'activité est minimal qui fait l'objet de la demande d'autorisation.
7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
8. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. ESSAIS DE LABORATOIRE

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

D. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

NEUVIÈME PARTIE

RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS RELATIFS AUX CONTRÔLES D'INNOCUITÉ ET AUX ESSAIS D'EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

A. INTRODUCTION

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux septième et huitième parties, suivie d'un résumé accom-

paginé de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les septième et huitième parties fait défaut, une justification doit être fournie.

B. ÉTUDES DE LABORATOIRE

Pour toute étude, il faut présenter:

- 1) un résumé;
 - 2) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
 - 3) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
 - 4) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement *placebo* ou non;
 - 5) tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
 - 6) la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires;
 - 7) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
 - 8) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée dans la programmation des essais, et la variance entre les résultats;
 - 9) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
 - 10) toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés au cours de la période d'examen;
 - 11) une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.
- 4) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, du plan et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;
 - 5) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement *placebo* ou non;
 - 6) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon les cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;
 - 7) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;
 - 8) tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écartstypes); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;
 - 9) toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;
 - 10) les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);
 - 11) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
 - 12) la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés;
 - 13) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
 - 14) toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen; une description détaillée de toute interaction observée;
 - 15) une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

- 1) un résumé;
- 2) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
- 3) le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux;

D. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

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

E. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.