



**DIRECTIVE 2001/82/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU
CONSEIL**

du 6 novembre 2001

**instituant un code communautaire relatif aux médicaments
vétérinaires**

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EURO-
PÉENNE,

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

vu la proposition de la Commission,

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

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

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires ⁽³⁾, la directive 81/852/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ⁽⁴⁾, la directive 90/677/CEE du Conseil du 13 décembre 1990 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments vétérinaires immunologiques ⁽⁵⁾ et la directive 92/74/CEE du Conseil du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments vétérinaires et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques vétérinaires ⁽⁶⁾ ont été modifiées à plusieurs reprises et de façon substantielle. Il convient dès lors, pour des raisons de rationalité et de clarté, de procéder à la codification desdites directives en les regroupant en un texte unique.
- (2) Toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments vétérinaires doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.
- (3) Toutefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.
- (4) Dans la mesure où les États membres possèdent déjà certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives concernant les médicaments vétérinaires, celles-ci divergent sur des principes essentiels. Elles ont pour effet d'entraver les échanges de médicaments au sein de la Communauté et elles ont donc une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.
- (5) Il importe par suite d'éliminer ces entraves et, pour atteindre cet objectif, un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire.

⁽¹⁾ JO C 75 du 15.3.2000, p. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ JO L 373 du 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ JO L 297 du 13.10.1992, p. 12.

▼B

- (6) Il est nécessaire, du point de vue de la santé publique et de la libre circulation des médicaments vétérinaires, que les autorités compétentes disposent de toute information utile sur les médicaments vétérinaires autorisés, sous forme de résumés approuvés des caractéristiques des produits.
- (7) À l'exception des médicaments soumis à la procédure communautaire centralisée d'autorisation prévue par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments ⁽¹⁾, une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente d'un État membre devrait être reconnue par les autorités compétentes des autres États membres, à moins qu'elles aient de sérieux motifs de supposer que l'autorisation du médicament vétérinaire en question puisse présenter un danger pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau communautaire, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.
- (8) À cette fin, il convient d'instituer un comité des médicaments vétérinaires relevant de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93.
- (9) La présente directive constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments vétérinaires. De nouvelles mesures peuvent toutefois s'avérer nécessaires à cette fin, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein du comité des médicaments vétérinaires, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.
- (10) Les aliments médicamenteux ne tombent pas dans le champ d'application de la présente directive mais il est nécessaire, tant pour des raisons de santé publique qu'économiques, d'interdire l'utilisation de médicaments non autorisés pour la fabrication des aliments médicamenteux.
- (11) Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament. Les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels. Dans la négative, il y a lieu de rejeter la demande.
- (12) L'autorisation de mise sur le marché doit être refusée lorsque l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié et la notion d'effet thérapeutique doit être entendue comme l'effet promis par le fabricant.
- (13) L'autorisation de mise sur le marché doit être également refusée dans le cas où le temps d'attente indiqué est insuffisant pour éliminer les dangers que présentent les résidus pour la santé.
- (14) Avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire immunologique, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la conformité des lots.

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

▼B

- (15) Les autorités compétentes doivent être habilitées à interdire l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique lorsque les réactions immunologiques des animaux traités interfèrent avec un programme national ou communautaire pour le diagnostic, l'éradication ou le contrôle des maladies des animaux.
- (16) Il convient de fournir en priorité aux utilisateurs de médicaments homéopathiques une indication très claire de leur caractère homéopathique et des garanties suffisantes quant à leur qualité et à leur innocuité.
- (17) Les règles relatives à la fabrication, au contrôle et aux inspections des médicaments homéopathiques vétérinaires doivent être harmonisées afin de permettre la circulation dans toute la Communauté de médicaments sûrs et de bonne qualité.
- (18) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments homéopathiques, telles leur très faible concentration en principes actifs et la difficulté de leur appliquer la méthodologie statistique conventionnelle relative aux essais cliniques, il apparaît souhaitable de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour les médicaments homéopathiques traditionnels, mis sur le marché sans indication thérapeutique et sous une forme pharmaceutique et dans un dosage ne présentant pas de risque pour l'animal.
- (19) Pour un médicament homéopathique vétérinaire commercialisé avec des indications thérapeutiques ou sous une présentation susceptible de présenter des risques, à mettre en rapport avec l'effet thérapeutique espéré, les règles habituelles de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires doivent être appliquées. Toutefois, les États membres doivent pouvoir appliquer des règles particulières pour l'évaluation des résultats des essais visant à établir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments destinés aux animaux de compagnie et aux espèces exotiques, à condition de les notifier à la Commission.
- (20) Afin de mieux protéger la santé humaine et animale et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires, les États membres devront préparer systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament vétérinaire qu'ils ont autorisé et les échanger sur demande. En outre, un État membre devrait pouvoir suspendre l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire qui est déjà activement examiné par un autre État membre dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.
- (21) Afin de faciliter la circulation des médicaments vétérinaires et d'éviter que les contrôles effectués dans un État membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de rendre applicables aux médicaments vétérinaires des conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et d'octroi des autorisations correspondantes.
- (22) Il faut garantir la qualité des médicaments vétérinaires produits dans la Communauté en exigeant qu'ils suivent les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de ces médicaments, quelle que soit la destination finale de ces médicaments.
- (23) Des mesures doivent également être prises afin que les distributeurs de médicaments vétérinaires soient autorisés par les États membres et tiennent des registres appropriés.
- (24) Des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les médicaments vétérinaires, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de ceux-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des médicaments vétérinaires s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais et la constitution des dossiers, permettent aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et

▼B

en fonction de critères communs et contribuent par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation.

- (25) Il est souhaitable d'indiquer plus précisément les cas où il n'est pas nécessaire de fournir les résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire similaire à un médicament innovateur, tout en veillant à ce que les firmes innovatrices ne soient pas désavantagées. Il convient toutefois, pour des raisons d'intérêt public, de ne pas faire répéter sans nécessité absolue les essais effectués sur les animaux.
- (26) À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments vétérinaires importés des pays tiers ne pourra être accordée que si des arrangements appropriés sont intervenus avec la Communauté, garantissant que les contrôles nécessaires ont été effectués dans le pays exportateur.
- (27) Pour garantir la sécurité des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.
- (28) Pour assurer la protection de la santé publique, il y a lieu de collecter et d'évaluer les données se rapportant aux effets indésirables sur l'être humain de l'utilisation des médicaments vétérinaires.
- (29) Les systèmes de pharmacovigilance doivent tenir compte des données disponibles sur la baisse d'efficacité des médicaments.
- (30) De plus, la collecte d'informations sur les effets indésirables en cas d'utilisation d'un médicament hors résumé des caractéristiques du produit («hors RCP»), sur les études menées pour déterminer la validité du temps d'attente et sur les risques éventuels pour l'environnement peut constituer un moyen d'améliorer la surveillance régulière du bon usage des médicaments vétérinaires.
- (31) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.
- (32) L'utilisation accrue des moyens de communication électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments vétérinaires mis sur le marché dans la Communauté a pour but de concourir à la mise en place d'un point de notification unique sur les effets indésirables, qui permettra en outre de mettre en commun ces informations au profit des autorités compétentes de tous les États membres.
- (33) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance vétérinaire dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ont fait l'objet d'une procédure d'un autre type.
- (34) Il faut que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché assument, à l'égard des médicaments vétérinaires qu'ils mettent sur le marché, la responsabilité d'une pharmacovigilance continue et axée sur la prévention.
- (35) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽¹⁾.
- (36) Afin de mieux protéger la santé publique, il est nécessaire de spécifier que les denrées alimentaires destinées à la consumma-

⁽¹⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

▼B

tion humaine ne peuvent pas provenir d'animaux qui ont été traités dans le cadre d'essais cliniques de médicaments vétérinaires, sauf si un niveau maximal de résidus a été fixé pour les résidus du médicament vétérinaire concerné, en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ⁽¹⁾.

- (37) La Commission doit être habilitée à adopter toute modification nécessaire à l'annexe I afin de l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.
- (38) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition des directives indiqués à l'annexe II, partie B,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

TITRE I

DÉFINITIONS

Article premier

Aux fins de la présente directive, on entend par:

▼M1

2) *médicament vétérinaire*:

- a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales; ou
- b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical;

▼B

4) *substance*:

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

— humaine, telle que:

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

— animale, telle que:

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

— végétale, telle que:

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

— chimique, telle que:

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

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

▼B5) *prémélange pour aliments médicamenteux:*

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

6) *aliments médicamenteux:*

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

7) *médicament immunologique vétérinaire:*

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

▼M18) *médicament homéopathique vétérinaire:*

tout médicament vétérinaire obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres. Un médicament homéopathique vétérinaire peut contenir plusieurs principes;

9) *temps d'attente:*

la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et selon les dispositions de la présente directive, et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales de résidus des substances actives, telles que fixées en vertu du règlement (CEE) n° 2377/90;

10) *effet indésirable:*

une réaction nocive et non voulue à un médicament vétérinaire, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique;

▼B11) *effet indésirable sur l'être humain:*

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

12) *effet indésirable grave:*

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

13) *effet indésirable inattendu:*

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

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

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

▼ B15) *études de surveillance après mise sur le marché:*

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

16) *utilisation hors RCP:*

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

17) *distribution en gros des médicaments vétérinaires:*

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

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

▼ M117 bis) *représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:*

personne communément appelée «représentant local», désignée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le représenter dans l'État membre concerné.

18) *Agence:*

l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 ⁽¹⁾;

19) *risques relatifs à l'utilisation du produit:*

- tout risque pour la santé animale ou humaine lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire;
- tout risque d'effets indésirables sur l'environnement;

20) *rapport risque/bénéfice:*

l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire au regard des risques définis ci-dessus;

21) *prescription vétérinaire:*

toute prescription de médicaments vétérinaires émanant d'un professionnel qualifié à cet effet conformément à la législation nationale applicable;

22) *nom du médicament vétérinaire:*

le nom, qui peut être soit un nom de fantaisie ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

23) *dénomination commune:*

la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle;

24) *dosage:*

la teneur en substances actives, exprimée en quantité par unité de prise, par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation;

⁽¹⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

▼ M1

25) *conditionnement primaire*:

le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament;

26) *emballage extérieur*:

l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;

27) *étiquetage*:

les mentions portées sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire;

28) *notice*:

la notice d'information pour l'utilisateur, qui accompagne le médicament.

▼ B

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

▼ M1*Article 2*

1. La présente directive s'applique aux médicaments vétérinaires, incluant les prémélanges pour aliments médicamenteux, destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

2. En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un «médicament vétérinaire» et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent.

3. Nonobstant le paragraphe 1, la présente directive s'applique également aux substances actives utilisées comme matières premières dans la mesure indiquée aux articles 50, 50 *bis*, 51 et 80 ainsi qu'à certaines substances susceptibles d'être utilisées comme médicament vétérinaire et présentant des propriétés anabolisantes, anti-infectieuses, antiparasitaires, anti-inflammatoires, hormonales ou psychotropes dans la mesure indiquée à l'article 68.

Article 3

1. La présente directive ne s'applique pas:

- a) aux aliments médicamenteux tels que définis par la directive 90/167/CEE du Conseil du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté ⁽¹⁾;
- b) aux médicaments immunologiques vétérinaires inactivés fabriqués à partir d'organismes pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'un animal ou d'animaux d'un même élevage et utilisés pour le traitement de cet animal ou de cet élevage, dans la même localité;
- c) aux médicaments vétérinaires à base d'isotopes radioactifs;
- d) aux additifs visés dans la directive 70/524/CEE du Conseil du 23 novembre 1970 concernant les additifs dans l'alimentation des animaux ⁽²⁾, et incorporés aux aliments des animaux et aux aliments

⁽¹⁾ JO L 92 du 7.4.1990, p. 42.

⁽²⁾ JO L 270 du 14.12.1970, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1756/2002 (JO L 265 du 3.10.2002, p. 1).

▼ M1

complémentaires des animaux dans les conditions prévues par ladite directive; et

- e) sans préjudice de l'article 95, aux médicaments à usage vétérinaire destinés aux essais de recherche et de développement;

Toutefois, les aliments médicamenteux visés au point a), ne peuvent être préparés qu'à partir de prémélanges ayant reçu une autorisation conformément à la présente directive.

2. Sauf pour les dispositions relatives à la détention, la prescription, la délivrance et l'administration de médicaments vétérinaires, la présente directive ne s'applique pas:

- a) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription vétérinaire destinée à un animal déterminé ou à un petit groupe d'animaux, dénommés communément «formule magistrale»; et
- b) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement à l'utilisateur final, dénommés communément «formule officinale».

▼ B*Article 4*

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

▼ M1

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

▼ B

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

▼ M1*Article 5*

1. Aucun médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été accordée par les autorités compétentes de cet État membre conformément à la présente directive ou qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée conformément au règlement (CE) n° 726/2004.

Lorsqu'une autorisation initiale a été accordée à un médicament vétérinaire conformément au premier alinéa, toute espèce, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires ainsi que toute modification ou extension doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même

▼M1

autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 13, paragraphe 1.

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

Article 6

1. Un médicament vétérinaire ne peut pas faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires sauf si les substances pharmacologiquement actives qu'il contient figurent à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90.

2. Dans le cas où une modification des annexes du règlement (CEE) n° 2377/90 le justifie, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, l'autorité compétente, prend toutes les mesures nécessaires en vue de la modification de l'autorisation de mise sur le marché, ou de son retrait, dans les soixante jours qui suivent la publication au *Journal officiel de l'Union européenne* de ladite modification des annexes dudit règlement.

3. Par dérogation au paragraphe 1, un médicament vétérinaire contenant des substances pharmacologiquement actives ne figurant pas à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90 peut être autorisé pour les animaux particuliers appartenant à la famille des équidés qui ont été déclarés, conformément à la décision 93/623/CEE de la Commission établissant le document d'identification (passeport) accompagnant les équidés enregistrés ⁽¹⁾ et à la décision 2000/68/CE de la Commission du 22 décembre 1999 modifiant la décision 93/623/CEE et établissant l'identification des équidés d'élevage et de rente ⁽²⁾, comme n'étant pas destinés à l'abattage pour la consommation humaine. Ces médicaments vétérinaires ne contiennent pas de substances actives figurant à l'annexe IV du règlement (CEE) n° 2377/90, et ne sont pas destinés à être utilisés pour le traitement d'affections, telles que spécifiées dans le résumé autorisé des caractéristiques du produit, pour lesquelles un médicament vétérinaire est autorisé pour soigner les animaux de la famille des équidés.

▼B*Article 7*

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

▼M1*Article 8*

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

La Commission peut recourir à la possibilité visée au premier alinéa lorsqu'elle est explicitement prévue en vertu de dispositions communautaires visant certaines épizooties graves.

Dans le cas où un animal fait l'objet d'importation ou d'exportation, depuis ou vers un pays tiers, et qu'il est ainsi soumis à des dispositions

⁽¹⁾ JO L 298 du 3.12.1993, p. 45. Décision modifiée par la décision 2000/68/CE de la Commission (JO L 23 du 28.1.2000, p. 72).

⁽²⁾ JO L 23 du 28.1.2000, p. 72.

▼M1

sanitaires spécifiques obligatoires, un État membre peut permettre l'utilisation, pour cet animal, d'un médicament immunologique vétérinaire ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché dans cet État membre mais autorisé en vertu de la législation du pays tiers concerné. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées relatives au contrôle de l'importation et de l'utilisation d'un tel médicament immunologique.

▼B*Article 9*

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

▼M1*Article 10*

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour veiller à ce que, s'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une affection touchant une espèce non productrice de denrées alimentaires, le vétérinaire responsable puisse, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter l'animal concerné avec:

- a) un médicament vétérinaire autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la présente directive ou en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente; ou
- b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, avec:
 - i) soit un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ou en vertu du règlement (CE) n° 726/2004,
 - ii) soit, conformément aux mesures nationales spécifiques, un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre en vertu de la présente directive pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente; ou
- c) si le médicament visé au point b) n'existe pas et dans les limites découlant de la législation de l'État membre concerné, avec un médicament vétérinaire préparé extemporanément par une personne autorisée selon la législation nationale conformément aux termes d'une prescription vétérinaire.

Le vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous la responsabilité du vétérinaire.

2. Par dérogation à l'article 11, les dispositions du paragraphe 1 du présent article s'appliquent également au traitement d'un équidé par un vétérinaire, à condition que cet animal ait été déclaré, conformément aux décisions 93/623/CEE et 2000/68/CE de la Commission, comme n'étant pas destiné à l'abattage pour la consommation humaine.

▼M5

3. Par dérogation à l'article 11, la Commission établit une liste de substances indispensables pour le traitement des équidés et pour lesquelles le temps d'attente est au moins de six mois selon le mécanisme de contrôle prévu par les décisions 93/623/CEE et 2000/68/CE.

Cette mesure, qui vise à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée en conformité avec la

▼M5

procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼M1*Article 11*

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour veiller à ce que, lorsqu'il n'existe pas dans un État membre de médicaments vétérinaires autorisés pour une affection d'une espèce productrice de denrées alimentaires, le vétérinaire responsable puisse, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés d'une exploitation donnée avec:

- a) un médicament vétérinaire autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la présente directive ou du règlement (CE) n° 726/2004 pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente, ou
- b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, avec:
 - i) soit un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la directive 2001/83/CE ou du règlement (CE) n° 726/2004,
 - ii) soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre en vertu de la présente directive pour la même espèce ou une autre espèce productrice de denrées alimentaires, pour l'affection concernée ou pour une affection différente; ou
- c) si les médicaments visés au point b) n'existent pas et dans les limites découlant de la législation de l'État membre concerné, avec un médicament vétérinaire préparé extemporanément par une personne autorisée selon la législation nationale conformément aux termes d'une prescription vétérinaire.

Le vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous la responsabilité du vétérinaire.

2. Le paragraphe 1 s'applique, à condition que les substances pharmacologiquement actives du médicament figurent à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90 et que le vétérinaire fixe un temps d'attente approprié.

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

- sept jours pour les œufs,
- sept jours pour le lait,
- vingt-huit jours pour la viande de volaille et de mammifères, y compris les graisses et les abats,
- 500 degrés-jour pour la viande de poisson.

▼M5

Toutefois, la Commission peut modifier ces temps d'attente particuliers. Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼M1

3. En ce qui concerne les médicaments homéopathiques vétérinaires pour lesquels les principes actifs figurent à l'annexe II du règlement (CEE) n° 2377/90, le temps d'attente visé au paragraphe 2, deuxième alinéa, est réduit à zéro.

4. Lorsqu'un vétérinaire a recours aux dispositions des paragraphes 1 et 2, il tient un registre de toutes les informations appropriées, à savoir la date d'examen des animaux, l'identification du propriétaire, le nombre d'animaux traités, le diagnostic, les médicaments prescrits, les doses

▼ M1

administrées, la durée du traitement ainsi que les temps d'attente recommandés. Il tient cette documentation à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pendant cinq ans au moins.

5. Sans préjudice des autres dispositions de la présente directive, les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour l'importation, la distribution, la délivrance et l'information concernant les médicaments dont ils autorisent l'administration à des animaux producteurs de denrées alimentaires conformément au paragraphe 1, point b) ii).

Article 12

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire ne relevant pas de la procédure instituée par le règlement (CE) n° 726/2004, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à une ou plusieurs espèces animales productrices de denrées alimentaires, mais dont la ou les substances pharmacologiquement actives ne figurent pas encore, pour l'espèce ou les espèces considérées, à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90, la demande d'autorisation de mise sur le marché ne peut être introduite qu'après le dépôt d'une demande valide pour l'établissement de limites maximales de résidus conformément audit règlement. Le délai entre la demande valide d'établissement de limites maximales de résidus et la demande d'autorisation de mise sur le marché doit être d'au moins six mois.

Toutefois, en ce qui concerne les médicaments vétérinaires visés à l'article 6, paragraphe 3, l'autorisation de mise sur le marché peut être demandée en l'absence de demande valide conformément au règlement (CEE) n° 2377/90. La totalité de la documentation scientifique nécessaire pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, comme le prévoit le paragraphe 3, doit être fournie.

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

3. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit comprendre l'ensemble des informations administratives et de la documentation scientifique nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire. Ce dossier doit être présenté conformément à l'annexe I et contenir en particulier les informations suivantes:

- a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social de la personne responsable de la mise sur le marché du produit et du ou des fabricants concernés, s'ils sont différents, ainsi que l'indication des sites de fabrication;
- b) nom du médicament vétérinaire;
- c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament vétérinaire, comprenant sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'OMS quand la DCI existe, ou sa dénomination chimique;
- d) description du mode de fabrication;
- e) indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;
- f) posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée limite d'utilisation;
- g) explications des mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament vétérinaire, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, accompagnées de l'indication des risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait

▼ M1

- présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et les plantes;
- h) indication du temps d'attente pour les médicaments destinés aux espèces productrices de denrées alimentaires;
- i) description des méthodes d'essai utilisées par le fabricant;
- j) résultats des essais:
- pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),
 - d'innocuité et d'études de résidus,
 - précliniques et cliniques,
 - tests évaluant les risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;
- k) description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, du système de gestion des risques que le demandeur va mettre en place;
- l) un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 14, une maquette du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur du médicament vétérinaire ainsi que la notice, conformément aux articles 58 à 61;
- m) un document dont il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments vétérinaires;
- n) une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament vétérinaire dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur conformément à l'article 14 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 25, ainsi qu'une copie de la notice proposée, les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers et les motifs de cette décision. L'ensemble de ces informations est mis à jour régulièrement;
- o) la preuve que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance et qu'il a les infrastructures nécessaires pour notifier tout effet indésirable présumé survenu, soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers;
- p) dans le cas de médicaments destinés à une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires, et dont la ou les substances pharmacologiquement actives ne figure pas encore, pour l'espèce ou les espèces considérées, à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90 relatif aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires, une attestation certifiant le dépôt d'une demande valide d'établissement de limites maximales de résidus auprès de l'Agence conformément audit règlement.

Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais visés au premier alinéa, point j), doivent être accompagnés de résumés détaillés et critiques, établis selon l'article 15.

Article 13

1. Par dérogation à l'article 12, paragraphe 3, premier alinéa, point j), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais d'innocuité et d'études des résidus, ni des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un

▼ M1

générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 5 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.

Un médicament vétérinaire générique autorisé en vertu de la présente disposition ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence.

Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur doit mentionner dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente.

▼ M5

Toutefois, la période de dix ans prévue au deuxième alinéa est portée à treize ans pour les médicaments vétérinaires destinés aux poissons et aux abeilles, et à d'autres espèces désignées par la Commission.

Cette mesure, qui vise à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ M1

2. Aux fins du présent article, on entend par:

- a) «médicament de référence», un médicament autorisé au sens de l'article 5 et conformément à l'article 12;
- b) «médicament générique», un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires destinées à fournir la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.

3. Lorsque le médicament vétérinaire ne répond pas à la définition du médicament générique qui figure au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais d'innocuité, d'analyses de résidus et d'essais précliniques et cliniques appropriés sont fournis.

4. Lorsqu'un médicament biologique vétérinaire qui est similaire à un médicament biologique vétérinaire de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition du médicament générique, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament vétérinaire biologique et du médicament vétérinaire biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires

▼ M1

à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

5. Pour les médicaments vétérinaires destinés à une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires, et contenant une nouvelle substance active qui, au 30 avril 2004, n'a pas encore été autorisée dans la Communauté, la période de dix ans prévue au paragraphe 1, deuxième alinéa, est prolongée d'un an pour chaque extension de l'autorisation à une autre espèce animale productrice de denrées alimentaires, si elle est autorisée dans les cinq ans qui suivent la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché initiale.

Cette période ne peut toutefois dépasser treize ans au total, pour une autorisation de mise sur le marché concernant quatre espèces productrices de denrées alimentaires ou plus.

L'extension de la période de dix ans à onze, douze ou treize ans pour un médicament vétérinaire destiné à une espèce productrice de denrées alimentaires n'est octroyée qu'à condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ait également été à l'origine de la fixation de limites maximales de résidus pour les espèces couvertes par l'autorisation.

6. La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1 à 5 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments.

Article 13 bis

1. Par dérogation à l'article 12, paragraphe 3, premier alinéa, point j), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais d'innocuité et d'analyses de résidus, ni des essais précliniques ou cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage vétérinaire bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe I. Dans ce cas, le demandeur fournit une documentation bibliographique scientifique appropriée.

2. Le rapport d'évaluation publié par l'Agence suite à l'évaluation d'une demande de fixation de limites maximales de résidus en vertu du règlement (CEE) n° 2377/90 peut être utilisé de façon appropriée comme documentation bibliographique, notamment pour les essais d'innocuité.

3. Si un demandeur a recours à une documentation bibliographique scientifique afin d'obtenir une autorisation pour une espèce productrice de denrées alimentaires et présente, pour le même médicament, en vue d'obtenir une autorisation pour une autre espèce productrice de denrées alimentaires, de nouvelles études de résidus conformément au règlement (CEE) n° 2377/90 ainsi que de nouveaux essais cliniques, un tiers ne peut recourir à ces études ou essais dans le cadre de l'article 13 pendant une période de trois ans après l'octroi de l'autorisation pour laquelle ils ont été réalisés.

Article 13 ter

Dans le cas de médicaments vétérinaires contenant des substances actives entrant dans la composition de médicaments vétérinaires autorisés, mais qui n'ont pas encore été associées dans un but thérapeutique, les résultats des essais d'innocuité et des analyses de résidus, si nécessaire, et de nouveaux essais précliniques et cliniques relatifs à cette composition doivent être fournis conformément à l'article 12, paragraphe

▼ M1

3, premier alinéa, point j), sans qu'il soit nécessaire de fournir les références scientifiques relatives à chaque substance active individuelle.

Article 13 quater

Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, d'innocuité, d'analyse des résidus, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament vétérinaire en vue de l'examen d'une demande subséquente pour un médicament vétérinaire ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.

Article 13 quinquies

Par dérogation à l'article 12, paragraphe 3, premier alinéa, point j), et dans des circonstances exceptionnelles visant des médicaments vétérinaires immunologiques, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats de certains essais de terrain pour l'espèce de destination s'ils ne peuvent être réalisés pour des raisons dûment justifiées, notamment du fait d'autres dispositions communautaires.

Article 14

Le résumé des caractéristiques du produit comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants:

1. nom du médicament vétérinaire suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
2. composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament en employant les dénominations communes ou les dénominations chimiques;
3. forme pharmaceutique;
4. informations cliniques:
 - 4.1. espèces cibles;
 - 4.2. indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles;
 - 4.3. contre-indications;
 - 4.4. mises en garde particulières à chaque espèce cible;
 - 4.5. précautions particulières d'emploi, incluant les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux;
 - 4.6. effets indésirables (fréquence et gravité);
 - 4.7. utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte;
 - 4.8. interactions médicamenteuses et autres;
 - 4.9. posologie et voie d'administration;
 - 4.10. surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire;
 - 4.11. temps d'attente pour les différentes denrées alimentaires, y compris celles pour lesquelles le temps d'attente est nul;
5. propriétés pharmacologiques:
 - 5.1. propriétés pharmacologiques;
 - 5.2. éléments de pharmacocinétique;
6. informations pharmaceutiques:

▼ M1

- 6.1. liste des excipients;
- 6.2. incompatibilités majeures;
- 6.3. durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;
- 6.4. précautions particulières de conservation;
- 6.5. nature et composition du conditionnement primaire;
- 6.6. précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments, le cas échéant.
7. titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
8. numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché;
9. date de première autorisation ou de renouvellement de l'autorisation;
10. date de mise à jour du texte.

Pour les autorisations au titre de l'article 13, ne doivent pas être incluses les parties du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament de référence renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui étaient encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché.

Article 15

1. Les demandeurs veillent à ce que les résumés détaillés et critiques visés à l'article 12, paragraphe 3, deuxième alinéa, soient établis et signés par des personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, mentionnées dans un bref curriculum vitae, avant d'être présentés aux autorités compétentes.
2. Les personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées au paragraphe 1 doivent justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 13 *bis*, paragraphe 1, conformément aux conditions prévues par l'annexe I.
3. Un bref curriculum vitae des personnes visées au paragraphe 1 doit figurer en annexe des résumés détaillés et critiques.

▼ B

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires▼ M1*Article 16*

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques vétérinaires fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément aux articles 17, 18 et 19, sauf lorsque ces médicaments vétérinaires sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordés conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993. L'article 32 et l'article 33, paragraphes 1 à 3, s'appliquent dans le cas des médicaments homéopathiques enregistrés conformément à l'article 17.
2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17.
3. Par dérogation à l'article 10, des médicaments homéopathiques vétérinaires peuvent être administrés à des animaux non producteurs de denrées alimentaires sous la responsabilité d'un vétérinaire.

▼ M1

4. Par dérogation à l'article 11, paragraphes 1 et 2, les États membres autorisent l'administration, sous la responsabilité d'un vétérinaire, de médicaments homéopathiques vétérinaires destinés à des espèces productrices de denrées alimentaires dont les composants actifs figurent à l'annexe II du règlement (CEE) n° 2377/90. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour contrôler l'utilisation de médicaments homéopathiques vétérinaires enregistrés ou autorisés dans un autre État membre en vertu de la présente directive en vue d'être administrés à la même espèce.

▼ B*Article 17***▼ M1**

1. Sans préjudice des dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 relatives à l'établissement de limites maximales de résidus pour les substances pharmacologiquement actives destinées aux animaux producteurs de denrées alimentaires, ne peuvent être soumis à une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale que les médicaments homéopathiques vétérinaires qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-après:

- a) voie d'administration décrite par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres;
- b) absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament vétérinaire;
- c) degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament. En particulier, le médicament ne peut contenir plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère.

▼ M5

Si cela apparaît justifié à la lumière de nouvelles connaissances scientifiques, la Commission peut adapter le premier alinéa, points b) et c). Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1**▼ B***Article 18*

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

- dénomination scientifique ou autre dénomination figurant dans une pharmacopée, de la ou des souches homéopathiques avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer,

▼ B

- dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches et en justifiant le caractère homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate; dans le cas des médicaments homéopathiques vétérinaires contenant des substances biologiques, une description des mesures prises pour assurer l'absence de tout agent pathogène,
- dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et description des méthodes de dilution et de dynamisation,
- autorisation de fabriquer les médicaments en question,
- copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres États membres,

▼ M1

- une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,

▼ B

- données concernant la stabilité du médicament,

▼ M1

- temps d'attente proposé accompagné de toutes les justifications nécessaires.

Article 19

1. Les médicaments homéopathiques vétérinaires autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, sont autorisés conformément aux articles 12 à 14.
2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais d'innocuité, précliniques et cliniques des médicaments homéopathiques vétérinaires destinés aux espèces animales de compagnie et aux espèces exotiques non productrices de denrées alimentaires, autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre. Dans ce cas, l'État membre notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

▼ B*Article 20*

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

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

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché**▼ M1***Article 21*

1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la durée de la procédure d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire n'excède pas un délai maximal de deux-cent-dix jours après la présentation d'une demande valide.

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament vétérinaire dans plus d'un État membre sont introduites conformément aux articles 31 à 43.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une autre demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament vétérinaire est déjà examinée dans un autre État membre, l'État membre concerné

▼M1

refuse de procéder à l'évaluation de la demande et informe le demandeur que les articles 31 à 43 s'appliquent.

Article 22

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point n), qu'un autre État membre a autorisé un médicament vétérinaire qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, il rejette la demande si celle-ci n'a pas été introduite conformément aux articles 31 à 43.

Article 23

Pour instruire la demande présentée en vertu des articles 12 à 13 *quinquies*, l'autorité compétente d'un État membre:

- 1) doit vérifier la conformité de la documentation présentée à l'appui de la demande avec les articles 12 à 13 *quinquies* et s'assurer que les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;
- 2) peut soumettre le médicament, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou ses autres composants au contrôle d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou d'un laboratoire désigné à cette fin par un État membre, afin de s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande, conformément à l'article 12, paragraphe 3, premier alinéa, point i), sont satisfaisantes;
- 3) peut, de la même façon, notamment par consultation d'un laboratoire national ou communautaire de référence, vérifier que la méthode analytique de détection des résidus présentée par le demandeur aux fins de l'article 12, paragraphe 3, premier alinéa, point j), deuxième tiret, est satisfaisante;
- 4) peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés aux articles 12, 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater* et 13 *quinquies*. Lorsque les autorités compétentes se prévalent de cette faculté, les délais prévus à l'article 21 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus pendant le temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit.

▼B*Article 24*

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

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

▼ M1*Article 25*

1. Lors de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente informe le titulaire qu'elle a approuvé le résumé des caractéristiques du produit.
2. L'autorité compétente prend toutes les mesures nécessaires pour faire en sorte que les informations relatives au médicament vétérinaire, en particulier son étiquetage et sa notice, sont conformes au résumé des caractéristiques du produit approuvé lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.
3. L'autorité compétente met sans retard à la disposition du public l'autorisation de mise sur le marché, de même que le résumé des caractéristiques du produit, pour tout médicament vétérinaire qu'elle a autorisé.
4. L'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais pharmaceutiques, d'innocuité, d'études des résidus, précliniques et cliniques du médicament vétérinaire concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire concerné deviennent disponibles.

L'autorité compétente met sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation avec les motifs de son avis après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

▼ B*Article 26***▼ M1**

1. L'autorisation de mise sur le marché peut être assortie de l'obligation, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, d'indiquer sur le conditionnement primaire et/ou sur l'emballage extérieur et sur la notice, lorsqu'elle est exigée, d'autres mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé, y compris toute précaution particulière d'emploi et autres avertissements résultant des essais cliniques et pharmacologiques visés à l'article 12, paragraphe 3, point j), et aux articles 13 à 13 *quinquies* ou qui, après la commercialisation, résultent de l'expérience acquise lors de l'emploi du médicament vétérinaire.

-
3. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation peut être octroyée sous réserve de l'obligation faite au demandeur de mettre en place des mécanismes particuliers, concernant notamment la sécurité du médicament vétérinaire, la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre. Cette autorisation ne peut être octroyée que pour des raisons objectives et vérifiables. Le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.

▼ B*Article 27*

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

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

▼ M1

2. L'autorité compétente peut exiger du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il fournisse des substances en quantités suffisantes pour mettre en œuvre les contrôles visant à déceler la présence de résidus des médicaments vétérinaires concernés.

À la demande des autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte son expertise technique pour faciliter la mise en œuvre de la méthode analytique de détection des résidus des médicaments vétérinaires dans le laboratoire national de référence désigné en vertu de la directive 96/23/CE du Conseil du 29 avril 1996 relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits ⁽¹⁾.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit immédiatement à l'autorité compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements et/ou documents visés à l'article 12, paragraphe 3, et aux articles 13, 13 *bis*, 13 *ter* et 14 ou à l'annexe I.

Il informe en particulier sans délai l'autorité compétente de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament vétérinaire est mis sur le marché et de toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament vétérinaire en question.

Afin de permettre une évaluation continue du rapport bénéfice/risque, l'autorité compétente peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque reste favorable.

5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe immédiatement les autorités compétentes, en vue d'une autorisation, de toute modification qu'il se propose d'apporter aux renseignements ou documents visés aux articles 12 à 13 *quinquies*.

Article 27 bis

Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire informe l'autorité compétente de l'État membre qui l'a délivrée de la date de la commercialisation effective du médicament vétérinaire dans cet État membre, en tenant compte des différentes présentations autorisées.

Le titulaire notifie également à l'autorité compétente si le médicament cesse d'être commercialisé dans l'État membre concerné, de manière provisoire ou définitive. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la commercialisation du médicament.

À la demande de l'autorité compétente, notamment dans le cadre de la pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité compétente toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament vétérinaire et toute information qu'il détient en relation avec le volume des prescriptions.

▼ M4

Article 27 ter

La Commission prend des dispositions appropriées pour l'examen des modifications apportées aux termes des autorisations de mise sur le marché accordées conformément à la présente directive.

La Commission adopte ces dispositions par voie de règlement d'exécution. Cette mesure, qui vise à modifier des éléments non essen-

⁽¹⁾ JO L 125 du 23.5.1996, p. 10. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 806/2003 (JO L 122 du 16.5.2003, p. 1).

▼M4

tiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼M1*Article 28*

1. Sans préjudice des paragraphes 4 et 5, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans.

2. L'autorisation peut être renouvelée après cinq ans sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit une liste consolidée de tous les documents présentés relatifs à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité y compris toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, au moins six mois avant que l'autorisation de mise sur le marché expire conformément au paragraphe 1. L'autorité compétente peut obliger les demandeurs à présenter à tout moment les documents mentionnés dans la liste en question.

3. Après ce renouvellement, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un nouveau renouvellement de cinq ans conformément au paragraphe 2.

4. Toute autorisation qui n'est pas suivie, dans les trois ans qui suivent sa délivrance, d'une mise sur le marché effective du médicament vétérinaire autorisé dans l'État membre qui l'a délivrée devient caduque.

5. Lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé, précédemment mis sur le marché dans l'État membre qui l'a autorisé, n'est plus effectivement sur le marché dans cet État membre pendant trois années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament vétérinaire devient caduque.

6. Dans des circonstances exceptionnelles et pour des motifs de protection de la santé humaine ou animale, l'autorité compétente peut accorder des dérogations aux paragraphes 4 et 5. Ces dérogations sont dûment justifiées.

▼B*Article 29*

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

▼M1*Article 30*

L'autorisation de mise sur le marché est refusée si le dossier présenté aux autorités compétentes n'est pas conforme aux articles 12 à 13 *quinquies* et à l'article 15.

L'autorisation est également refusée si, après vérification des renseignements et documents énumérés à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1, il apparaît:

- a) que le rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire dans les conditions d'emploi préconisées lors de la demande d'autorisation n'est pas favorable; lorsque la demande concerne des médicaments vétérinaires à usage zootechnique, on prend en compte tout particulièrement les bénéfices en matière de santé et de bien-être des animaux ainsi que la sécurité du consommateur; ou
- b) que le médicament vétérinaire n'a pas d'effet thérapeutique ou que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire est insuffisamment

▼ **M1**

prouvé par le demandeur pour l'espèce animale qui doit faire l'objet du traitement; ou

- c) que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée; ou
- d) que le temps d'attente indiqué par le demandeur est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur, ou est insuffisamment justifié; ou
- e) que l'étiquetage ou la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes à la présente directive; ou
- f) que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.

Toutefois, lorsqu'une réglementation communautaire est en voie d'adoption, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux.

Le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des documents et des données qu'il soumet.

CHAPITRE 4

Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure d'autorisation décentralisée*Article 31*

1. Il est institué un groupe de coordination en vue d'examiner toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire dans deux États membres ou plus, conformément aux procédures prévues au présent chapitre. L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.
2. Le groupe de coordination est constitué d'un représentant de chaque État membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner d'experts.
3. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur, qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission. Ce règlement intérieur est rendu public.

Article 32

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande basée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend l'ensemble des informations administratives et de la documentation scientifique et technique prévues aux articles 12 à 14. Les informations présentées contiennent également une liste des États membres concernés par la demande.

Le demandeur demande à l'un de ces États membres d'agir en qualité d'État membre de référence et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament vétérinaire, conformément aux paragraphes 2 ou 3.

Le cas échéant, le rapport d'évaluation contient une analyse aux fins de l'article 13 ou de l'article 13 *bis*, paragraphe 3.

2. Si le médicament vétérinaire a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le ou les États membres concernés reconnaissent l'autorisation octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le

▼ M1

marché demande à l'État membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament vétérinaire, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de 90 jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé approuvé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

3. Si le médicament vétérinaire n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets dans un délai de 120 jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

4. Dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent la réception des documents visés aux paragraphes 2 et 3, les États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informent l'État membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

5. Chaque État membre dans lequel une demande a été introduite conformément au paragraphe 1 adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés, dans un délai de trente jours à compter de la constatation de l'accord.

Article 33

1. Si, dans le délai visé à l'article 32, paragraphe 4, un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que l'étiquetage et la notice, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination.

Au cas où un État membre auprès duquel une demande a été introduite invoque les motifs visés à l'article 71, paragraphe 1, il n'est plus considéré comme un État membre concerné aux fins du présent chapitre.

2. La Commission adopte des lignes directrices qui définissent le risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement.

3. Au sein du groupe de coordination, tous les États membres visés au paragraphe 1 déploient tous leurs efforts pour parvenir à un accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de soixante jours à compter de la communication des éléments de désaccord au groupe de coordination, les États membres parviennent à un accord, l'État membre de référence constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur. L'article 32, paragraphe 5, s'applique.

4. Si, dans le délai de soixante jours, les États membres ne sont pas parvenus à un accord, l'Agence est immédiatement informée en vue de l'application de la procédure prévue aux articles 36, 37 et 38. Une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord sont fournies à l'Agence. Une copie de ces informations est fournie au demandeur.

5. Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'Agence, il transmet immédiatement à celle-ci une copie des renseignements et des documents visés à l'article 32, paragraphe 1, premier alinéa.

▼ M1

6. Dans le cas visé au paragraphe 4, les États membres qui ont approuvé le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que l'étiquetage et la notice de l'État membre de référence peuvent, à la requête du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament vétérinaire sans attendre l'issue de la procédure prévue à l'article 36. Dans ce cas, l'autorisation est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

Article 34

1. Lorsqu'un même médicament vétérinaire fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 12 à 14, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre, la Commission ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut saisir le comité des médicaments à usage vétérinaire, ci-après dénommé «comité», pour application de la procédure visée aux articles 36, 37 et 38.

2. Afin de promouvoir l'harmonisation de médicaments vétérinaires autorisés dans la Communauté, et de renforcer l'efficacité des dispositions des articles 10 et 11, les États membres transmettent au groupe de coordination, au plus tard le 30 avril 2005, une liste des médicaments vétérinaires pour lequel un résumé harmonisé des caractéristiques du produit devrait être élaboré.

Le groupe de coordination arrête une liste de médicaments en tenant compte des propositions des États membres et la transmet à la Commission.

Les médicaments figurant sur cette liste sont soumis au paragraphe 1 selon le calendrier établi en coopération avec l'Agence.

La Commission, en coopération avec l'Agence, et compte tenu des avis des parties intéressées, approuve la liste finale et le calendrier.

Article 35

1. Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres, la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour application de la procédure prévue aux articles 36, 37 et 38 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies conformément au titre VII.

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

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

2. Si la saisine du comité concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, l'Agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation.

Dans ce cas, l'article 39 ne s'applique à ces médicaments que s'ils sont couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées dans le présent chapitre.

Article 36

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure prévue au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans

▼ M1

les soixante jours qui suivent la date à laquelle la question lui a été soumise.

Toutefois, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 34 et 35, ce délai peut être prorogé par le comité pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à quatre-vingt-dix jours, en tenant compte des opinions des titulaires des autorisations de mise sur le marché concernés.

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

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

3. Avant d'émettre son avis, le comité offre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales, dans un délai qu'il précise.

L'avis du comité est accompagné d'un projet de résumé des caractéristiques du produit et d'un projet d'étiquetage et de notice.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur la question qui lui est soumise.

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

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

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

Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut notifier par écrit à l'Agence son intention de demander un réexamen. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de la demande à l'Agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis.

Dans les soixante jours suivant la réception des motifs de la demande, le comité réexamine son avis conformément à l'article 62, paragraphe 1, quatrième alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004. Les conclusions rendues sur la demande sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5 du présent article.

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

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

- a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 14; ce projet reflète, le cas échéant, les différences de conditions vétérinaires dans les États membres;

▼M1

- b) les conditions auxquelles l'autorisation est soumise au sens du paragraphe 4; et
- c) le détail de toutes les conditions ou restrictions recommandées concernant l'utilisation sûre et efficace du médicament vétérinaire; et
- d) les projets d'étiquetage et de notice.

Article 37

Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte de la législation communautaire.

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

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

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

▼B*Article 38***▼M1**

1. La Commission arrête une décision définitive conformément à la procédure prévue à l'article 89, paragraphe 3, et dans les quinze jours qui suivent la fin de celle-ci.

▼B

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

Ces adaptations prévoient que:

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

▼M1

- les États membres disposent d'un délai de vingt-deux jours pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision. Toutefois, si une décision doit être arrêtée d'urgence, un délai plus court peut être fixé par le président en fonction du degré d'urgence. Ce délai ne peut pas être inférieur à cinq jours, sauf dans des circonstances exceptionnelles,
- les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent réuni en séance plénière.

▼B

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

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

▼M1

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au demandeur. Les États membres concernés

▼ M1

et l'État membre de référence octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent aux termes de cette autorisation toute modification qui pourrait s'avérer nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant sa notification et y font référence. Ils en informent la Commission et l'Agence.

▼ B*Article 39*

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

▼ M4**▼ M5**

La Commission arrête ces arrangements par voie de règlement d'exécution. Cette mesure, qui vise à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ B

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

Article 40

1. Quand un État membre considère que la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre ou sa suspension ou son retrait est nécessaire à la protection de la santé humaine ou animale ou de l'environnement, il en informe immédiatement l'agence pour application des procédures prévues aux articles 36, 37 et 38.

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

Article 41

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

Article 42

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

▼ M1

2. Au moins tous les dix ans, la Commission publie un rapport sur l'expérience acquise sur la base des procédures visées au présent chapitre, et propose toutes les modifications qui pourraient s'avérer nécessaires pour améliorer ces procédures. La Commission transmet ce rapport au Parlement européen et au Conseil.

▼M1*Article 43*

Les dispositions prévues à l'article 33, paragraphes 4, 5 et 6, et aux articles 34 à 38 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17.

Les dispositions prévues aux articles 32 à 38 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 19, paragraphe 2.

▼B

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 44

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

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

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

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

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

▼M1

4. Les États membres transmettent à l'Agence une copie de l'autorisation de fabrication visée au paragraphe 1. L'Agence enregistre ces informations dans la banque de données communautaires visée à l'article 80, paragraphe 6.

▼B*Article 45*

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

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

▼B

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

Article 46

1. L'autorité compétente de l'État membre ne délivre l'autorisation de fabrication qu'après s'être assurée, par une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application de l'article 45 sont exacts.
2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 45, de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à sa délivrance.
3. L'autorisation ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans la demande ainsi qu'aux médicaments vétérinaires et aux formes pharmaceutiques indiqués dans cette même demande.

Article 47

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de fabrication n'excède pas un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente.

Article 48

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

Article 49

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

Article 50

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

- a) de disposer du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre concerné tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;
- b) de ne céder les médicaments vétérinaires autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés;
- c) d'informer préalablement l'autorité compétente de toute modification qu'il désirerait apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 45; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 52;
- d) de rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux agents de l'autorité compétente de l'État membre concerné;
- e) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 52 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

▼ M1

f) de respecter les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments et d'utiliser seulement en tant que matières premières des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières;

▼ B

g) de tenir un registre détaillé de tous les médicaments vétérinaires qu'il a fournis, y compris des échantillons, conformément à la législation du pays destinataire de ceux-ci. Au minimum, les renseignements suivants doivent être enregistrés lors de chaque transaction, qu'elle fasse ou non l'objet d'un paiement:

- date,
- dénomination du médicament vétérinaire,
- quantité fournie,
- nom et adresse du destinataire,
- numéro du lot.

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

▼ M1*Article 50 bis*

1. Aux fins de la présente directive, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle ou l'importation d'une substance active utilisée comme matière première, telle que définie à l'annexe I, partie 2, section C, ainsi que les différents procédés de division, conditionnement ou présentation préalables à son incorporation dans un médicament vétérinaire, y compris le reconditionnement et le ré-étiquetage, tels qu'effectués, notamment, par un distributeur de matières premières.

▼ M5

2. La Commission arrête les modifications qui pourraient s'avérer nécessaires pour l'adaptation des dispositions du paragraphe 1 au progrès scientifique et technique.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ B*Article 51***▼ M5**

Les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires visés à l'article 50, point f), sont arrêtés par la Commission sous la forme d'une directive dont les États membres sont destinataires. Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ B

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

▼ M1

Les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées en tant que matières premières visées à l'article 50, point f), sont adoptés sous forme de lignes directrices détaillées.

La Commission publie également des lignes directrices relatives à la forme et au contenu de l'autorisation visée à l'article 44, paragraphe 1,

▼M1

aux rapports visés à l'article 80, paragraphe 3, et à la forme et au contenu du certificat de bonnes pratiques de fabrication visé à l'article 80, paragraphe 5.

▼B*Article 52*

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

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

*Article 53***▼M1**

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

▼B

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

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

Lorsque, dans un État membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet État dont l'un s'étend sur quatre années et l'autre sur trois années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire, ou reconnu équivalent, de trois ans est considéré comme remplissant la condition de durée visée au premier alinéa pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet État.

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

- physique expérimentale,
- chimie générale et inorganique,
- chimie organique,
- chimie analytique,
- chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,
- biochimie générale et appliquée (médicale),
- physiologie,
- microbiologie,
- pharmacologie,
- technologie pharmaceutique,
- toxicologie,

▼B

— pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

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

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

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

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

*Article 54***▼M1**

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 52, paragraphe 1, à la date de la mise en application de la directive 81/851/CEE, sans répondre aux conditions de qualification visées à l'article 53, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités au sein de la Communauté.

▼B

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

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

Article 55

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

a) dans le cas de médicaments vétérinaires fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments vétérinaires a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;

▼M1

- b) dans le cas de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, même si la fabrication a eu lieu dans la Communauté, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires dans le respect des exigences prévues pour l'autorisation de mise sur le marché.

▼B

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

2. Dans le cas d'un médicament vétérinaire importé d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament vétérinaire applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par la Communauté et que les contrôles prévus au paragraphe 1, premier alinéa, point b), ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de ces contrôles.

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

Article 56

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

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

Article 57

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

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE*Article 58*

1. ►**M1** Sauf dans le cas des médicaments visés à l'article 17, paragraphe 1, l'autorité compétente approuve les conditionnements primaires et les emballages extérieurs des médicaments vétérinaires. Les emballages doivent porter en caractères lisibles les informations suivantes, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu des articles 12 à 13 *quinquies* et au résumé des caractéristiques du produit: ◀

▼M1

- a) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique. La dénomination commune est mentionnée lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et qu'il porte un nom de fantaisie;

▼ M1

b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

▼ B

c) le numéro du lot de fabrication;
d) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;

▼ M1

e) le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du représentant du titulaire désigné par ce dernier;

f) l'espèce animale à laquelle le médicament vétérinaire est destiné; le mode et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite;

g) le temps d'attente pour les médicaments vétérinaires destinés à des espèces productrices de denrées alimentaires, pour toutes les espèces concernées et pour les différentes denrées alimentaires concernées (viande et abats, œufs, lait, miel), y compris celles pour lesquelles le temps d'attente est nul;

▼ B

h) la date de péremption en clair;
i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

▼ M1

j) les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments vétérinaires, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place;

▼ B

k) les informations imposées en vertu de l'article 26, paragraphe 1, s'il y a lieu;

▼ M1

l) la mention «à usage vétérinaire», ou, dans le cas des médicaments visés à l'article 67, la mention «à usage vétérinaire — à ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire».

▼ B

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

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

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

▼ M1

5. Pour les médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, les États membres peuvent autoriser ou exiger que l'emballage extérieur porte des informations supplémentaires en ce qui concerne la distribution, la détention, la vente ou les mesures de précaution éventuelles, à condition que ces informations ne soient pas contraires à la législation communautaire ou aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et qu'elles n'aient aucun caractère promotionnel.

Ces informations supplémentaires doivent figurer dans un encadré à liseré bleu de manière à être clairement séparées des informations visées au paragraphe 1.

▼B*Article 59***▼M1**

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

▼B

- la dénomination du médicament vétérinaire,
- la quantité des substances actives,
- la voie d'administration,
- le numéro du lot de fabrication,
- la date de péremption,
- la mention «à usage vétérinaire».

▼M1

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

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

Article 60

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

▼B*Article 61***▼M1**

1. Il est obligatoire de joindre une notice au conditionnement du médicament vétérinaire, à moins que tous les renseignements exigés en vertu du présent article figurent sur le conditionnement primaire et l'emballage extérieur. Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour que la notice ne concerne que le médicament vétérinaire auquel elle est jointe. La notice doit être rédigée dans un langage compréhensible par le grand public et dans la ou les langues officielles de l'État membre dans lequel le médicament est mis sur le marché.

Le premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que la notice soit rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

Les autorités compétentes peuvent dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur les étiquettes et les notices de médicaments vétérinaires spécifiques, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché, lorsque le médicament est destiné à être administré uniquement par un vétérinaire.

2. Les autorités compétentes approuvent la notice. La notice doit comporter au moins les informations suivantes, dans l'ordre indiqué, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu des articles 12 à 13 *quinquies* et au résumé approuvé des caractéristiques du produit:

- a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant;

▼ M1

- b) nom du médicament vétérinaire suivi du dosage et de la forme pharmaceutique. La dénomination commune est mentionnée lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et qu'il porte un nom de fantaisie. Lorsque le médicament est autorisé sous différents noms dans les États membres concernés, en vertu de la procédure prévue aux articles 31 à 43, la liste des noms autorisés dans chaque État membre;

▼ B

- c) indications thérapeutiques;
- d) contre-indications et effets indésirables, dans la mesure où ces informations sont nécessaires pour l'utilisation du médicament vétérinaire;
- e) espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, posologie en fonction de ces espèces, mode et voie d'administration, indications pour une administration correcte, s'il y a lieu;
- f) temps d'attente, même s'ils sont égaux à zéro, pour les médicaments vétérinaires administrés à des animaux producteurs d'aliments;
- g) précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- h) informations imposées en vertu de l'article 26, paragraphe 1, s'il y a lieu;
- i) précautions particulières pour l'élimination de médicaments inutilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu.

▼ M1*Article 62*

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

▼ B*Article 63*

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

Article 64

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

▼ M1

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

- dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en utilisant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1^{er}, point 8), si le médicament homéopathique vétérinaire est composé de plusieurs souches, l'étiquetage peut mentionner un nom de fantaisie outre la dénomination scientifique des souches,

▼B

- nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant,
- mode d'administration et, si nécessaire, voie d'administration,
- date de péremption en clair (mois, année),
- forme pharmaceutique,
- contenance du modèle de vente,
- précautions particulières de conservation, s'il y a lieu,
- espèces cibles,
- mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament,
- numéro du lot de fabrication,
- numéro d'enregistrement.

▼M1

TITRE VI

DÉTENTION, DISTRIBUTION ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**▼B***Article 65*

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

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

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

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

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

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

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

▼M1

3 *bis*. Le titulaire d'une autorisation de distribution doit posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

▼B

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

▼M1

5. Tout distributeur, lorsqu'il n'est pas titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, qui importe un produit d'un autre État membre notifié au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre d'importation son intention de procéder à cette importation. Dans le cas des produits pour lesquels aucune autorisation n'a été délivrée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, la notification à l'autorité compétente est sans préjudice des procédures supplémentaires prévues par la législation de cet État membre.

▼B*Article 66*

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

▼M1

2. Toute personne habilitée en vertu du paragraphe 1 à fournir des médicaments vétérinaires est tenue de tenir une documentation détaillée, pour les médicaments vétérinaires dont la délivrance est sujette à l'établissement d'une ordonnance, comportant, pour chaque transaction d'entrée ou de sortie, les renseignements suivants:

▼B

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

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

▼M1

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

3. Les États membres peuvent permettre que, sur leur territoire, la fourniture de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées alimentaires et soumis à une prescription vétérinaire soit effectuée par ou sous la supervision d'une personne agréée à cette fin et offrant des garanties en matière de qualifications, de tenue d'archives et de déclaration conformément à la législation nationale. Les États membres notifient leurs dispositions en la matière à la Commission. La présente disposition n'est pas applicable à la fourniture de médicaments vétérinaires destinés au traitement oral ou parentéral d'infections bactériennes.

▼B*Article 67***▼M1**

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

▼B

- a) les médicaments dont la fourniture ou l'utilisation est soumise à des restrictions officielles, telles que:
- les restrictions résultant de la mise en œuvre des conventions pertinentes des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes,
 - les restrictions résultant de la législation communautaire;

▼M5

- aa) les médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires.

Toutefois, les États membres peuvent prévoir des dérogations à cette exigence sur la base de critères définis par la Commission. La définition de ces critères, qui constitue une mesure visant à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, est arrêtée en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

Les États membres peuvent continuer à appliquer les dispositions nationales:

- i) jusqu'à la date d'application de la décision arrêtée conformément au premier alinéa; ou
- ii) jusqu'au 1^{er} janvier 2007, si aucune décision de ce type n'a été adoptée au 31 décembre 2006;

▼B

- b) les médicaments pour lesquels le vétérinaire doit prendre des précautions particulières afin d'éviter tout risque inutile pour:
- l'espèce cible,
 - la personne qui administre les médicaments à l'animal,

▼M1

▼B

- l'environnement;

- c) les médicaments destinés à des traitements ou à des processus pathologiques qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs ou à interférer avec eux;

▼M1

- d) les préparations officinales au sens de l'article 3, point 2), point b), destinées aux animaux producteurs de denrées alimentaires.

Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour veiller à ce que, dans le cas des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance, la quantité prescrite et délivrée soit limitée à ce qui est nécessaire pour le traitement ou la thérapie concernés.

En outre, une ordonnance est exigée pour les nouveaux médicaments vétérinaires contenant une substance active dont l'utilisation dans les médicaments vétérinaires est autorisée depuis moins de cinq ans.

▼B*Article 68*

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

2. Les États membres établissent une liste des fabricants et distributeurs autorisés à posséder des substances actives susceptibles d'être utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires ayant les propriétés visées au paragraphe 1. Ces personnes doivent tenir des registres détaillés de toutes les transactions portant sur les substances qui peuvent être utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires et tenir ces registres à la disposition des autorités compétentes à des fins de contrôle durant une période d'au moins trois ans.

▼M5

3. La Commission arrête toute modification de la liste de substances visées au paragraphe 1.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼B*Article 69***▼M1**

Les États membres veillent à ce que les propriétaires ou les responsables d'animaux producteurs de denrées alimentaires puissent justifier de l'acquisition, de la détention et de l'administration de médicaments vétérinaires à de tels animaux pendant une période de cinq ans à compter de l'administration, y compris lorsque l'animal est abattu durant la période de cinq ans.

▼B

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

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

*Article 70***▼M1**

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

▼B

- a) l'autorisation de mise sur le marché visée aux articles 5, 7 et 8 a été délivrée par les autorités compétentes de l'État membre dans lequel le vétérinaire est établi;
- b) les médicaments vétérinaires sont transportés par le vétérinaire dans l'emballage initial du fabricant;

▼B

- c) les médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments ont la même composition qualitative et quantitative, en termes de substances actives, que les médicaments autorisés conformément aux articles 5, 7 et 8 dans l'État membre hôte;
- d) le vétérinaire prestataire de services dans un État membre hôte se renseigne sur les bonnes pratiques vétérinaires suivies dans cet État membre et veille au respect du temps d'attente spécifié sur l'étiquette du médicament vétérinaire, à moins qu'il ne puisse raisonnablement être censé savoir qu'un temps d'attente plus long devrait être prescrit conformément à ces bonnes pratiques vétérinaires;
- e) le vétérinaire ne fournit aucun médicament vétérinaire aux propriétaires ou aux responsables des animaux traités dans l'État membre hôte, à moins que la réglementation de celui-ci ne l'y autorise; dans ce cas, il ne fournit un médicament vétérinaire que pour les animaux dont il a la charge et uniquement les quantités minimales du médicament nécessaires pour achever le traitement des animaux concernés;
- f) le vétérinaire tient des registres détaillés des animaux traités, du diagnostic, des médicaments vétérinaires administrés, de leur dosage, de la durée de traitement et du temps d'attente appliqué. Ces registres sont tenus à la disposition des autorités compétentes de l'État membre hôte, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins;
- g) la gamme et la quantité des médicaments vétérinaires transportés par le vétérinaire ne doivent pas excéder le niveau généralement requis par les besoins quotidiens d'une bonne pratique vétérinaire.

Article 71

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

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

▼M1

L'État membre peut également invoquer les dispositions du premier alinéa pour refuser une autorisation de mise sur le marché conformément à une procédure décentralisée telle que visée aux articles 31 à 43.

▼B

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

▼B

TITRE VII

PHARMACOVIGILANCE

Article 72

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

▼M1

2. Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux vétérinaires et aux autres professionnels de la santé en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés ou des effets indésirables présumés sur l'être humain.

▼B*Article 73***▼M1**

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

▼B

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

▼M1

Les États membres veillent à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres États membres et à l'Agence. Ces informations sont enregistrées dans la banque de données visée à l'article 57, paragraphe 1, deuxième alinéa, point k), du règlement (CE) n° 726/2004 et doivent pouvoir être consultées en permanence par tous les États membres et par le public sans délai.

▼B

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

▼M1*Article 73 bis*

La gestion des fonds destinés aux activités relatives à la pharmacovigilance, au fonctionnement des réseaux de communication et à la surveillance du marché est sous le contrôle permanent des autorités compétentes afin de garantir leur indépendance.

▼B*Article 74*

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

▼M1

Cette personne qualifiée doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes:

▼B

- a) l'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme, y compris aux délégués de la firme, sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au minimum en un endroit précis dans la Communauté;
- b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 75, dans la forme exigée par ces autorités, conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1;
- c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament vétérinaire concerné;
- d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, notamment les informations relatives aux études de surveillance après mise sur le marché.

▼M1*Article 75*

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

Sauf dans des circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique et conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché enregistre toute présomption d'effet indésirable grave et d'effet indésirable sur l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicaments vétérinaires qui a été portée à son attention, et la notifie aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché enregistre également toute présomption d'effet indésirable grave, et d'effet indésirable sur l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicaments vétérinaires dont il est raisonnablement censé avoir connaissance et la notifie aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu, d'effet indésirable sur l'être humain, ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament vétérinaire, survenus sur le territoire d'un pays tiers, soient aussitôt notifiées conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1, de sorte que l'Agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé en soient informées, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

4. Par dérogation aux paragraphes 2 et 3, dans le cas des médicaments vétérinaires relevant de la directive 87/22/CEE ou ayant bénéficié

▼ M1

de procédures d'autorisation de mise sur le marché au sens des articles 31 et 32 de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues aux articles 36, 37 et 38 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et d'effet indésirable sur l'être humain survenu dans la Communauté soit communiquée d'une manière telle que l'État membre de référence ou une autorité compétente désignée comme État membre de référence puisse en avoir connaissance. L'État membre de référence doit assumer la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

5. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1, les notifications de tout effet indésirable sont soumises aux autorités compétentes sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois depuis l'autorisation jusqu'à la mise sur le marché. Des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont également soumis immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois au cours des deux premières années suivant la première mise sur le marché, et annuellement les deux années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis tous les trois ans ou immédiatement sur demande.

Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament vétérinaire.

▼ M5

6. La Commission peut modifier le paragraphe 5 à la lumière de l'expérience acquise dans le cadre de son application.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼ M1

7. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au paragraphe 5 du présent article, le cas échéant, conformément à la procédure fixée par le règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission ⁽¹⁾.

8. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ne peut communiquer au grand public, sur son médicament vétérinaire autorisé, des informations ayant trait à la pharmacovigilance sans en avertir préalablement ou simultanément l'autorité compétente.

En tout état de cause, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que ces informations soient présentées de manière objective et ne soient pas trompeuses.

Les États membres prennent les mesures nécessaires pour faire en sorte que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas de ces obligations fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.

▼ B*Article 76***▼ M1**

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations relatives à la pharmacovigilance concernant les médicaments vétérinaires mis sur le marché dans la Communauté dans le but de permettre aux autorités compétentes de partager simultanément l'information.

⁽¹⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 1.

▼B

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

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

Article 77

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

▼M1

En accord avec ces lignes directrices, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché utilise une terminologie médicale vétérinaire acceptée au niveau international pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Ces lignes directrices sont publiées par la Commission et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

▼B

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

Article 78

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

▼M1

2. Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé humaine ou la santé animale, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, à condition que l'Agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

3. Lorsque l'Agence est informée conformément aux paragraphes 1 ou 2, elle doit donner son avis le plus rapidement possible, selon l'urgence de la question.

Sur la base de cet avis, la Commission peut demander à tous les États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est commercialisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Les mesures définitives sont adoptées conformément à la procédure prévue à l'article 89, paragraphe 3.

▼M5*Article 79*

La Commission arrête toute modification qui pourrait s'avérer nécessaire pour mettre à jour les articles 72 à 78 afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼B

TITRE VIII

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

*Article 80***▼M1**

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées et, si nécessaire, par des inspections inopinées ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons, que les prescriptions légales concernant les médicaments vétérinaires sont respectées.

L'autorité compétente peut également procéder à des inspections inopinées chez les fabricants de substances actives utilisées comme matières premières de médicaments vétérinaires, ainsi qu'à des inspections des locaux du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à chaque fois qu'elle considère qu'il y a des raisons de supposer que les dispositions de l'article 51 ne sont pas respectées. De telles inspections peuvent également être conduites à la demande d'un autre État membre, de la Commission ou de l'Agence.

Afin de vérifier si les données soumises en vue de l'obtention du certificat de conformité sont conformes aux monographies de la pharmacopée européenne, l'organe de normalisation des nomenclatures et des normes de qualité au sens de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne ⁽¹⁾ (Direction européenne de la qualité des médicaments) peut s'adresser à la Commission ou à l'Agence pour demander une telle inspection lorsque la matière première concernée fait l'objet d'une monographie de la pharmacopée européenne.

L'autorité compétente de l'État membre concerné peut procéder à des inspections chez un fabricant de matières premières à la demande expresse du fabricant lui-même.

Ces inspections sont effectuées par des représentants autorisés de l'autorité compétente, qui doivent être habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication ainsi que des laboratoires chargés par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 24;
- b) prélever des échantillons notamment en vue d'une analyse indépendante par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par un État membre;
- c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 9 octobre 1981, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de fabrication;
- d) inspecter les locaux, les archives et les documents des titulaires d'autorisation de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée

⁽¹⁾ JO L 158 du 25.6.1994, p. 19.

▼M1

par le titulaire de réaliser les activités décrites au titre VII, et notamment ses articles 74 et 75.

▼B

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

▼M1

3. Les représentants autorisés de l'autorité compétente font rapport, après chacune des inspections visées au paragraphe 1, sur le respect des principes et des lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 51, ou, le cas échéant, des exigences fixées dans le titre VII. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumis à l'inspection.

4. Sans préjudice des accords éventuels conclus entre la Communauté et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'Agence peut demander à un fabricant établi dans un pays tiers de se soumettre à une inspection visée au paragraphe 1.

5. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant une inspection visée au paragraphe 1, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est délivré au fabricant si l'inspection permet de conclure que ce fabricant respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire.

Dans le cas d'une inspection effectuée sur demande de la pharmacopée européenne, un certificat de conformité avec la monographie de la pharmacopée est établi, le cas échéant.

6. Les États membres consignent les certificats de bonnes pratiques de fabrication qu'ils délivrent dans une banque de données communautaires tenue par l'Agence, au nom de la Communauté.

7. Si l'inspection visée au paragraphe 1 aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévues par la législation communautaire, cette information est consignée dans la banque de données communautaires visée au paragraphe 6.

▼B*Article 81*

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

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

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

▼ M1*Article 82*

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

2. Sur demande des autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir rapidement les échantillons visés au paragraphe 1, accompagnés des comptes rendus de contrôle visés à l'article 81, paragraphe 2.

L'autorité compétente informe tous les autres États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé, ainsi que la Direction européenne de la qualité des médicaments, de son intention de contrôler des lots ou le lot en question.

Dans ce cas, les autorités compétentes d'un autre État membre n'appliquent pas les dispositions du paragraphe 1.

3. Après étude des comptes rendus de contrôle visés à l'article 81, paragraphe 2, le laboratoire chargé du contrôle reconduit, sur les échantillons fournis, l'ensemble des essais effectués sur le produit fini par le fabricant, conformément aux dispositions figurant à ces fins dans le dossier de l'autorisation de mise sur le marché.

La liste des essais à reconduire par le laboratoire chargé du contrôle est réduite aux essais justifiés, à condition que ceci fasse l'objet d'un accord de tous les États membres concernés et, le cas échéant de la Direction européenne de la qualité des médicaments.

Pour les médicaments immunologiques vétérinaires ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, la liste des essais que le laboratoire de contrôle doit reconduire ne pourra être réduite qu'avec l'accord de l'Agence.

4. L'ensemble des États membres concernés reconnaissent les résultats des essais.

5. Sauf dans le cas où la Commission est informée qu'un délai plus long est nécessaire pour effectuer les essais, les États membres veillent à ce que ce contrôle soit achevé dans les 60 jours suivant la réception des échantillons.

L'autorité compétente notifie, dans le même délai, les résultats de ces essais aux autres États membres concernés, à la Direction européenne de la qualité des médicaments, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et le cas échéant, au fabricant.

Au cas où une autorité compétente constate qu'un lot d'un produit immunologique vétérinaire n'est pas conforme aux comptes rendus de contrôle du fabricant ou aux spécifications prévues par l'autorisation de mise sur le marché, elle prend toutes les mesures nécessaires à l'encontre du titulaire d'autorisation de mise sur le marché et du fabricant, le cas échéant, et en informe les autres États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé.

▼ B*Article 83*

1. ► M1 Les autorités compétentes des États membres suspendent, retirent ou modifient l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît: ◀

▼ M1

a) que l'évaluation bénéfice/risque du médicament vétérinaire dans les conditions d'emploi autorisées n'est pas favorable, en prenant en compte tout particulièrement les bénéfices en matière de santé et

▼ M1

de bien-être des animaux ainsi que la sécurité du consommateur, lorsque l'autorisation concerne un médicament vétérinaire à usage zootechnique;

▼ B

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

▼ M1

- f) que les renseignements figurant dans le dossier de demande d'autorisation en vertu des articles 12 à 13 *quinquies* et de l'article 27 sont erronés;

▼ B

- g) que les contrôles visés à l'article 81, paragraphe 1, n'ont pas été effectués.

▼ M1

Toutefois, lorsqu'une réglementation communautaire est en voie d'adoption, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire, si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux.

▼ B

- 2. ► **M1** L'autorisation de mise sur le marché peut être suspendue, retirée ou modifiée lorsqu'il est reconnu: ◀

▼ M1

- a) que les renseignements figurant dans le dossier de demande d'autorisation en vertu des articles 12 à 13 *quinquies* n'ont pas été modifiés conformément à l'article 27, paragraphes 1 et 5;

▼ B

- b) que tout élément nouveau visé à l'article 27, paragraphe 3, n'a pas été transmis aux autorités compétentes.

Article 84

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

▼ M1

- a) il est manifeste que l'évaluation bénéfice/risque du médicament vétérinaire dans les conditions d'emploi autorisées, n'est pas favorable, en prenant en compte tout particulièrement les bénéfices en matière de santé et de bien-être des animaux ainsi que la sécurité et les bénéfices en matière de santé pour le consommateur, lorsque l'autorisation concerne des médicaments vétérinaires à usage zootechnique;

▼ B

- b) l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut sur l'espèce animale qui a fait l'objet du traitement;

▼B

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

Article 85

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

▼M1

3. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments vétérinaires:
 - a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription vétérinaire, conformément à l'article 67; ou
 - b) qui contiennent des psychotropes ou des stupéfiants tels que ceux visés dans les conventions des Nations unies de 1961 et 1971.

▼B*Article 86*

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

Article 87

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

TITRE IX

COMITÉ PERMANENT

▼M5*Article 88*

La Commission arrête les modifications nécessaires pour adapter l'annexe I au progrès technique.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 89, paragraphe 2 *bis*.

▼B*Article 89*

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

▼M1

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

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

▼M5

2 *bis* Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 *bis*, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

▼M1

3. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 4 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 4, paragraphe 3, de la décision 1999/468/CE est fixée à un mois.

▼M5

4. Le règlement intérieur du comité permanent est rendu public.

▼B

TITRE X

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

▼M1*Article 90*

Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées, en particulier pour garantir le respect des exigences retenues pour les autorisations visées à l'article 44, les certificats visés à l'article 80, paragraphe 5, ou l'autorisation de mise sur le marché.

Sur demande motivée, les États membres communiquent immédiatement aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 80, paragraphe 3.

Les conclusions d'une inspection visée à l'article 80, paragraphe 1, effectuée par les inspecteurs de l'État membre concerné, sont valables pour la Communauté.

Toutefois, de façon exceptionnelle, si un État membre n'a pas été en mesure, pour des raisons sérieuses de santé publique ou de santé animale, d'accepter les conclusions d'une inspection visée à l'article 80, paragraphe 1, cet État membre doit en informer immédiatement la Commission et l'Agence. L'Agence en informe les États membres concernés.

Lorsque la Commission est informée de ces raisons sérieuses, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander que l'inspecteur de l'autorité de surveillance compétente procède à une nouvelle inspection. Cet inspecteur peut être accompagné par deux inspecteurs d'États membres qui ne sont pas parties au différend.

▼B*Article 91*

1. Chaque État membre prend toutes dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation de mise sur le marché soient immédiatement portées à la connaissance de l'agence ainsi que toutes les décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance, de retrait du marché et leurs motifs.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament vétérinaire du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité de ce médicament ou la protection de la santé publique. Les États membres veillent à ce que cette information soit portée à la connaissance de l'agence.
3. Les États membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 et susceptibles d'affecter la protection de la santé dans les pays tiers soit portée sans délai à la connaissance des organisations internationales compétentes, avec copie à l'agence.

Article 92

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

Article 93

1. À la demande d'un fabricant ou d'un exportateur de médicaments vétérinaires ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient que ce fabricant possède l'autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats, les États membres respectent les conditions suivantes:
 - a) ils tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;
 - b) ils fournissent, pour les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire, le résumé des caractéristiques du produit, approuvé conformément à l'article 25 ou, à défaut, un document équivalent.
2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes, pour l'établissement du certificat visé au paragraphe 1, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

Article 94

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

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

▼M1

Les décisions d'accorder ou de retirer une autorisation de mise sur le marché sont mises à la disposition du public.

▼ M1*Article 95*

Les États membres ne permettent pas que des denrées alimentaires destinées à la consommation humaine proviennent d'animaux ayant été soumis à des essais de médicaments sans que les autorités compétentes n'aient déterminé un temps d'attente approprié. Ce temps d'attente doit:

- a) être au minimum celui visé à l'article 11, paragraphe 2, éventuellement assorti d'un facteur de sécurité tenant compte de la nature de la substance sous essai; ou
- b) garantir que la limite maximale de résidus n'est pas dépassée dans les denrées alimentaires, lorsqu'une telle limite maximale de résidus a été fixée par la Communauté en conformité avec le règlement (CEE) n° 2377/90.

Article 95 bis

Les États membres veillent à la mise en place des systèmes de collecte appropriés pour les médicaments vétérinaires inutilisés ou périmés.

Article 95 ter

Lorsqu'un médicament vétérinaire doit faire l'objet d'une autorisation en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 et que le comité scientifique mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées afin de garantir une utilisation sûre et efficace du médicament vétérinaire, comme prévu à l'article 34, paragraphe 4, point d), dudit règlement, une décision portant sur la mise en œuvre de ces conditions ou restrictions est adoptée conformément à la procédure visée aux articles 37 et 38 de la présente directive et elle est adressée aux États membres.

▼ B

TITRE XI

DISPOSITIONS FINALES*Article 96*

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

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

Article 97

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

Article 98

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

▼ M2

ANNEXE I

**NORMES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET ANALYTIQUES,
ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ANALYSE DE RÉSIDUS, ESSAIS
PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES APPLICABLES AUX
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

TITRE I

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES
QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

PREMIÈRE PARTIE:	RÉSUMÉ DU DOSSIER
	<ul style="list-style-type: none"> A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE C. RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES
DEUXIÈME PARTIE:	<p>DONNÉES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITÉ)</p> <p>Principes et exigences de base</p> <ul style="list-style-type: none"> A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS <ul style="list-style-type: none"> 1. Composition qualitative 2. Termes usuels 3. Composition quantitative 4. Développement galénique B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES <ul style="list-style-type: none"> 1. Prescriptions générales <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Substances actives <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées 1.1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée 1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité 1.2. Excipients 1.3. Système de fermeture du récipient <ul style="list-style-type: none"> 1.3.1. <i>Substance active</i> 1.3.2. <i>Produit fini</i> 1.4. Substances d'origine biologique D. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI <ul style="list-style-type: none"> 1. Caractéristiques générales du produit fini

▼ M2

2. Identification et dosage de la ou des substances actives
3. Identification et dosage des composants de l'excipient
4. Essais d'innocuité
- F. ESSAIS DE STABILITÉ
1. Substance(s) active(s)
2. Produit fini
- G. AUTRES INFORMATIONS

TROISIÈME PARTIE. ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ÉTUDE DES RÉSIDUS

- A. Essais d'innocuité

CHAPITRE I. CONDUITE DES ESSAIS

1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives
2. Pharmacologie
 - 2.1. Pharmacodynamique
 - 2.2. Pharmacocinétique
3. Toxicologie
 - 3.1. Toxicité par administration unique
 - 3.2. Toxicité par administration répétée
 - 3.3. Tolérance chez l'animal de destination
 - 3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement
 - 3.4.1. *Étude des effets au niveau de la reproduction*
 - 3.4.2. *Étude de la toxicité pour le développement*
 - 3.5. Génotoxicité
 - 3.6. Cancérogénéité
 - 3.7. Dérogations
4. Autres exigences
 - 4.1. Études particulières
 - 4.2. Propriétés microbiologiques des résidus
 - 4.2.1. *Effets éventuels sur la flore intestinale humaine*
 - 4.2.2. *Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires*
 - 4.3. Observations chez l'homme
 - 4.4. Développement d'une résistance
5. Sécurité de l'utilisateur
6. Évaluation des risques pour l'environnement
 - 6.1. Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes

▼ M2

- 6.2. Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes

CHAPITRE II. PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

- B. Étude des résidus

CHAPITRE PREMIER. CONDUITE DES ESSAIS

1. Introduction
2. Métabolisme et cinétique des résidus
 - 2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)
 - 2.2. Déplétion des résidus
3. Méthode d'analyse des résidus

CHAPITRE II. PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Identification du produit

QUATRIÈME PARTIE.

ESSAIS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER. EXIGENCES D'ORDRE PRÉCLINIQUE

- A. Pharmacologie
 - A.1. Pharmacodynamique
 - A.2. Développement d'une résistance
 - A.3. Pharmacocinétique
- B. Tolérance chez l'animal de destination

CHAPITRE II. EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE

1. Principes généraux
2. Conduite des essais cliniques

CHAPITRE III. RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Résultats des essais précliniques
2. Résultats des essais cliniques

TITRE II

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

PREMIÈRE PARTIE. RÉSUMÉ DU DOSSIER

- A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS
- B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE
- C. RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES

DEUXIÈME PARTIE.

DONNÉES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES/MICROBIOLOGIQUES (QUALITÉ)

- A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS
 1. Composition qualitative

▼ M2

2. «Termes usuels»
3. Composition quantitative
4. Développement du produit
- B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION
- C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES
 1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées
 2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée
 - 2.1. Matières premières d'origine biologique
 - 2.2. Matières premières d'origine non biologique
- D. CONTRÔLES EN COURS DE FABRICATION
- E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI
 1. Caractéristiques générales du produit fini
 2. Identification de la ou des substances actives
 3. Titre ou teneur des lots
 4. Identification et dosage des adjuvants
 5. Identification et dosage des composants de l'excipient
 6. Essais d'innocuité
 7. Essais de stérilité et de pureté
 8. Humidité résiduelle
 9. Inactivation
- F. CONFORMITÉ DES LOTS
- G. ESSAIS DE STABILITÉ
- H. AUTRES INFORMATIONS

TROISIÈME PARTIE.

- ESSAIS D'INNOCUITÉ
- A. INTRODUCTION ET EXIGENCES GÉNÉRALES
 - B. ESSAIS DE LABORATOIRE
 1. Innocuité de l'administration d'une dose
 2. Innocuité de l'administration d'une surdose
 3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose
 4. Étude de la fonction reproductrice
 5. Examen des fonctions immunologiques
 6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants
 - 6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale
 - 6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné
 - 6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués

▼ M2

- 6.4. Propriétés biologiques de la souche vaccinale
- 6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches
- 7. Sécurité de l'utilisateur
- 8. Étude des résidus
- 9. Interactions
- C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN
- D. ÉVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT
- E. ÉVALUATION REQUISE POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS OU CONSISTANT EN DE TELS ORGANISMES

QUATRIÈME PARTIE. ESSAIS D'EFFICACITÉ

CHAPITRE I

- 1. Principes généraux
- 2. Conduite des essais

CHAPITRE II

- A. Exigences générales
- B. Essais de laboratoire
- C. Études sur le terrain

CINQUIÈME PARTIE. RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

- A. INTRODUCTION
- B. ÉTUDES DE LABORATOIRE
- C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

SIXIÈME PARTIE. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TITRE III

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

- 1. Médicaments vétérinaires génériques
- 2. Médicaments vétérinaires biologiques similaires
- 3. Usage vétérinaire bien établi
- 4. Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives
- 5. Demandes avec consentement éclairé
- 6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles
- 7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché

TITRE IV

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS

- 1. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES
- 2. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES VÉTÉRINAIRES

▼ M2

INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles 12 à 13 *quinquies* sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne (The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier)*.
2. Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs prennent également en considération l'état actuel des connaissances sur les médicaments vétérinaires et les lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires adoptées par l'Agence européenne des médicaments («l'Agence»), ainsi que les autres lignes directrices communautaires en matière pharmaceutique publiées par la Commission dans les différents volumes de *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*.
3. S'agissant des médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne*, sont applicables en ce qui concerne la partie (pharmaceutique) du dossier relative à la qualité (essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques). S'agissant des médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne*, sont applicables en ce qui concerne les parties du dossier consacrées à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité.
4. Le procédé de fabrication est conforme aux exigences de la directive 91/412/CEE de la Commission ⁽¹⁾ établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires ainsi qu'aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF), publiés par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, volume 4.
5. Toute information utile pour l'évaluation du médicament vétérinaire concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire.
6. Les essais pharmacologiques et toxicologiques ainsi que les analyses de résidus et les essais d'innocuité sont réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans les directives du Parlement européen et du Conseil 2004/10/CE ⁽²⁾ et 2004/9/CE ⁽³⁾.
7. Les États membres veillent à ce que toutes les expériences sur les animaux soient effectuées en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil ⁽⁴⁾.
8. Aux fins du suivi de l'évaluation des risques/bénéfices, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance doivent être communiquées à l'autorité compétente. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise aux autorités compétentes, conformément aux exigences des règlements de la Commission (CE) n° 1084/2003 ⁽⁵⁾ ou (CE) n° 1085/2003 ⁽⁶⁾, en ce qui concerne les médicaments vétérinaires autorisés, tels qu'ils sont définis respectivement à l'article 1^{er} desdits règlements.
9. L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'article 2 de la

⁽¹⁾ JO L 228 du 17.8.1991, p. 70.

⁽²⁾ JO L 50 du 20.2.2004, p. 44.

⁽³⁾ JO L 50 du 20.2.2004, p. 28.

⁽⁴⁾ JO L 358 du 18.12.1986, p. 1.

⁽⁵⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 1.

⁽⁶⁾ JO L 159 du 27.6.2003, p. 24.

▼ **M2**

directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾ est fournie dans le dossier. Les informations sont présentées conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE et du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾, en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission.

10. Dans le cas des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires préconisés pour des espèces animales ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, une approche plus souple peut être adoptée. Dans de pareils cas, il convient de prendre en considération les lignes directrices et/ou les avis scientifiques pertinents.

La présente annexe se divise en quatre titres:

Le titre I décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

Le titre II décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Le titre III décrit les types spécifiques de dossiers d'autorisation de mise sur le marché et les exigences correspondantes.

Le titre IV décrit les exigences applicables aux dossiers de certains types de médicaments vétérinaires.

TITRE I

**EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES
AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES**

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques, sauf dispositions contraires du titre III.

PREMIÈRE PARTIE: *RÉSUMÉ DU DOSSIER*

A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives, ainsi que par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration [voir article 12, paragraphe 3, point f) de la directive] et par une description de la présentation finale du médicament, y compris l'emballage, l'étiquetage et la notice [voir article 12, paragraphe 3, point l) de la directive].

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

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

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

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

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

Il y a lieu de fournir une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur, conformément au titre V de la présente directive, ainsi qu'une notice lorsqu'elle est exigée selon l'article 61. En outre, il

⁽¹⁾ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

⁽²⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

▼ M2

incombe au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la ou des présentations finales du médicament vétérinaire, dans au moins une des langues officielles de l'Union européenne; la maquette peut être fournie en noir et blanc et en format électronique, sous réserve d'un accord préalable de l'autorité compétente.

C. RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES

Conformément à l'article 12, paragraphe 3, il convient de fournir des résumés critiques et détaillés concernant les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité et des études de résidus, des essais précliniques et cliniques, ainsi que des tests évaluant les risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement.

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

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Les résumés détaillés et critiques ainsi que les annexes doivent comporter des références précises aux informations figurant dans la documentation principale.

Les résumés détaillés et critiques doivent être signés et datés, et accompagnés d'informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'auteur. Les liens professionnels de l'auteur avec le demandeur doivent être précisés.

Lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences de l'annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾, le résumé global de la qualité prévu par le module 2, section 2.3, de ladite annexe peut, le cas échéant, remplacer le résumé concernant la documentation relative à la substance active ou au produit.

Lorsque l'autorité compétente a publiquement fait savoir que les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques/microbiologiques relatives au produit fini ne peuvent être incluses dans le dossier que dans le format du document technique commun (DTC), le résumé détaillé et critique des résultats des essais pharmaceutiques peut être présenté dans le format du résumé global de la qualité.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, il est possible d'utiliser le format du résumé global de la qualité sans accord préalable des autorités compétentes.

DEUXIÈME PARTIE: *DONNÉES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITÉ)*

Principes et exigences de base

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), premier tiret, sont présentés conformément aux exigences définies ci-après.

Les données pharmaceutiques (chimiques, biologiques ou microbiologiques) comportent pour la ou les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini des informations concernant le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les procédures et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition, du développement et de la présentation du médicament vétérinaire.

Toutes les monographies, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne*, ou, à défaut, d'un État membre, sont applicables.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

▼ **M2**

Toutes les procédures d'essai respectent les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières premières et du produit fini et prennent en considération les lignes directrices et les exigences établies. Les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'essai 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'essai 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.

Le cas échéant, il y a lieu d'utiliser les références chimiques et biologiques de la *Pharmacopée européenne*. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

Lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques/microbiologiques prévues par le module 3 de ladite directive peuvent, le cas échéant, remplacer la documentation relative à la substance active ou au produit fini.

Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques/microbiologiques relatives à la substance active ou au produit fini peuvent être incluses dans le dossier en format DTC, uniquement lorsque l'autorité compétente l'a publiquement autorisé.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, il est possible d'utiliser le format DTC sans accord préalable des autorités compétentes.

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

1. Composition qualitative

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

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

Ces indications sont complétées par tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, le conditionnement secondaire et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, ainsi que sur les dispositifs avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament.

2. Termes usuels

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

- pour les composants 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 composants, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les composants dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication

▼ M2

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 ⁽¹⁾.

3. Composition quantitative

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

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les substances qui ne peuvent être définies chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la *Pharmacopée européenne*.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse ou de volume est indiquée. Ces indications sont complétées:

- pour les préparations destinées à une administration unique, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
- pour les médicaments vétérinaires devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue par goutte ou contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.

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

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

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des composants, du conditionnement primaire, d'un éventuel conditionnement supplémentaire et de l'emballage extérieur le cas échéant, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du 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. Il convient de démontrer que les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation sont appropriées pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant ainsi que chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

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

⁽¹⁾ JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.

▼ **M2**

À cet effet, cette description comprend au minimum:

- la mention des diverses étapes de la 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'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,
- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication et les limites appliquées, lorsque ces essais apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini,
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication et, le cas échéant, un programme de validation des procédés pour les lots à l'échelle de production,
- pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

1. Prescriptions générales

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

Le dossier inclut les spécifications et les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première.

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 une pharmacopée sont utilisés, il convient de le justifier en fournissant la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Lorsqu'un certificat de conformité a été délivré par la direction européenne de la qualité des médicaments pour une matière première, une substance active ou un excipient, ce certificat constitue la référence à la monographie pertinente de la *Pharmacopée européenne*.

Lorsqu'il est fait référence à un certificat de conformité, le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la direction européenne pour la qualité des médicaments.

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

1.1. Substances actives

Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, ainsi que chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais d'une substance active.

Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active, ou le demandeur, peut faire en sorte que les informations suivantes soient adressées directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active, dans un document séparé appelé dossier permanent de la substance active:

- a) une description détaillée du procédé de fabrication;
- b) une description du contrôle de la qualité en cours de fabrication;
- c) une description de la validation des procédés.

▼ M2

Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire. Le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes; ces documents et renseignements sont également fournis au demandeur lorsqu'ils concernent sa partie du dossier permanent de la substance active.

En outre, lorsque l'on ne dispose pas de certificat de conformité pour la substance active, il y a lieu de fournir des informations sur le mode de fabrication, le contrôle de la qualité et les impuretés, accompagnées d'une démonstration de la structure moléculaire:

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

1.1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées

Les monographies générales et spécifiques de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour toutes les substances actives y figurant.

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

Au cas où une spécification d'une monographie de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur des spécifications plus appropriées, y compris les limites, déterminées à l'aide de procédures d'analyse validées, qui s'appliquent à des impuretés spécifiques.

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et les spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsque, pour une substance active, il n'existe pas de monographie dans la *Pharmacopée européenne*, mais que cette substance est décrite dans la pharmacopée d'un État membre, cette monographie peut être utilisée.

Lorsqu'une substance active n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne*, ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée, si sa conformité est attestée; dans ce cas, le demandeur soumet une copie de la monographie, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction. Il convient de présenter des données permettant de démontrer l'aptitude de la monographie à contrôler de manière appropriée la qualité de la substance active.

▼ M2

1.1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

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

- a) la dénomination du composant, répondant aux exigences de la section A, point 2, est complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;
- b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la *Pharmacopée européenne* est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;
- c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point de la substance, et en essais devant être pratiqués de routine;
- d) les essais de pureté sont décrits en fonction de chacune des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association de substances faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;
- e) les analyses et les limites utilisées afin de contrôler les paramètres importants pour le produit fini, tels que la taille des particules et la stérilité, sont décrites et les méthodes sont validées le cas échéant;
- f) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux composants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage.

Ces données démontrent que l'ensemble de procédures d'essai proposé est suffisant pour contrôler la qualité de la substance active provenant de la source définie.

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

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

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

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

1.2. Excipients

Les monographies générales et spécifiques de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour toutes les substances y figurant.

Les excipients sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la *Pharmacopée européenne*. Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre. En l'absence d'une telle monographie, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée. Le cas échéant, des analyses additionnelles visant à contrôler les paramètres tels que la taille des particules, la stérilité et les solvants résiduels complètent les exigences de la monographie. En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée. Il y a lieu de respecter les exigences relatives aux spécifications, telles qu'elles sont décrites dans la section 1.1.2, points a) à e), concernant les substances actives. Les méthodes proposées et les données de validation qui les étayent sont présentées.

▼ M2

Les matières colorantes destinées à être incorporées dans des médicaments vétérinaires doivent satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE, à l'exception de certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers insecticides et les marques auriculaires, où l'utilisation d'autres matières colorantes est justifiée.

Les matières colorantes respectent les critères de pureté définis dans la directive 95/45/CE de la Commission (1).

Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques.

1.3. *Système de fermeture du récipient*

1.3.1. *S u b s t a n c e a c t i v e*

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du récipient de la substance active. Le niveau d'information requis est déterminé par l'état physique (liquide, solide) de la substance active.

1.3.2. *P r o d u i t f i n i*

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du récipient du produit fini. Le niveau d'information requis est déterminé par la voie d'administration du médicament vétérinaire et par l'état physique (liquide, solide) de la forme de dosage.

Les matériaux d'emballage sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la *Pharmacopée européenne*. Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre. En l'absence d'une telle monographie, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée.

En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée pour les matériaux d'emballage.

Il y a lieu de fournir des données scientifiques sur le choix et la conformité des matériaux d'emballage.

Pour les nouveaux matériaux d'emballage en contact avec le produit, il convient de présenter des informations sur leur composition, leur fabrication et leur innocuité.

Des spécifications et, le cas échéant, des données de performances sont présentées pour tout dispositif de dosage ou d'administration fourni avec le médicament vétérinaire.

1.4. *S u b s t a n c e s d ' o r i g i n e b i o l o g i q u e*

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

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/d'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.

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.

Il y a lieu de rechercher la présence d'agents étrangers dans le matériel souche, les banques cellulaires, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, dans les matières de départ dont ils sont dérivés.

Lorsque des matières premières d'origine animale ou humaine sont utilisées, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites.

(1) JO L 226 du 22.9.1995, p. 1.

▼ **M2**

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

Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire ⁽¹⁾, ainsi qu'à la monographie correspondante de la *Pharmacopée européenne*. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la *Pharmacopée européenne*, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

D. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION

Le dossier inclut des renseignements concernant les contrôles du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence des caractéristiques techniques et du processus de production.

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

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

Lorsqu'un produit intermédiaire peut être stocké avant transformation ultérieure ou assemblage primaire, une durée de conservation doit être définie sur la base des données résultant des études de stabilité.

E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

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 et/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.

Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini à la libération. Ceux-ci sont présentés conformément aux prescriptions énumérées ci-après.

Les dispositions des monographies pertinentes et des chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, d'un État membre, s'appliquent à tous les produits qui y sont définis.

Si les procédures et les limites utilisées pour les essais ne sont pas celles qui figurent dans les monographies pertinentes et les chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne* ni, à défaut, dans la pharmacopée d'un État membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques, sur les caractéristiques organoleptiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, et l'indice de réfraction. Pour chacune de ces caractéristiques, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

⁽¹⁾ JO C 24 du 28.1.2004, p. 6.

▼M2

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, lorsqu'ils ne figurent pas dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée nationale des États membres; il en est de même dans les 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 et de la vitesse de dissolution de la ou des substances actives, sauf justification contraire. 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.

2. Identification et dosage de la ou des substances actives

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

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

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant propose et justifie les limites maximales d'écart pour la teneur en substance active dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la durée de conservation proposée.

Dans certains cas de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette technique simplifiée ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité 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 processus de fabrication.

Lorsqu'il se produit une dégradation au cours de la fabrication du produit fini, il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication.

Lorsque les indications fournies à la section B font apparaître un surdosage important en substance active pour la fabrication du médicament, ou lorsque les données de stabilité montrent que le dosage de la substance active diminue au stockage, 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.

3. Identification et dosage des composants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur et inférieur chaque conservateur antimicrobien individuel et tout excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité de la substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés. Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur tout anti-oxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieur à la libération.

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 et d'endotoxine bactérienne, figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

▼ **M2****F. ESSAIS DE STABILITÉ****1. Substance(s) active(s)**

Il y a lieu de définir une date de recontrôle et les conditions de conservation de la substance active, sauf lorsque cette substance fait l'objet d'une monographie dans la *Pharmacopée européenne* et que le fabricant du produit fini soumet la substance active à une nouvelle série complète de contrôles, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini.

La date de recontrôle et les conditions de conservation définies doivent être justifiées par des données de stabilité. Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés. L'engagement en matière de stabilité et un résumé du protocole doivent être fournis.

Toutefois, lorsqu'il existe, pour la substance active provenant de la source proposée, un certificat de conformité et que ce dernier prévoit une date de recontrôle et les conditions de conservation, les données sur la stabilité de la substance active provenant de cette source ne sont pas nécessaires.

2. Produit fini

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

Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué ou dilué avant administration, il convient de préciser la durée de conservation proposée et la spécification du produit reconstitué/dilué, en fournissant à l'appui les données de stabilité appropriées.

Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.

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

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée et, s'il y a lieu, la durée d'utilisation, dans les conditions de conservation recommandées, ainsi que les spécifications du produit fini à l'issue de la durée de conservation, et de la durée d'utilisation, s'il y a lieu, du produit fini, dans les conditions de conservation préconisées.

Il convient d'indiquer le taux maximal acceptable en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, à l'issue de la durée de conservation.

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

L'engagement en matière de stabilité et un résumé du protocole sont fournis.

G. AUTRES INFORMATIONS

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire non couvertes dans les sections précédentes peuvent être incluses dans le dossier.

Dans le cas des prémélanges médicamenteux (produits destinés à être incorporés dans des aliments médicamenteux pour animaux), il convient de présenter des informations concernant les taux d'inclusion, les modalités d'incorporation, l'homogénéité, la compatibilité et la stabilité des aliments, ainsi que la durée de conservation proposée. Il est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux pour animaux, fabriqués à partir de prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

TROISIÈME PARTIE: ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ÉTUDE DES RÉSIDUS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), deuxième et quatrième tirets, sont présentés conformément aux exigences indiquées ci-après.

▼ **M2****A. Essais d'innocuité****CHAPITRE I: CONDUITE DES ESSAIS**

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence:

- a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire 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;
- b) les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire ou de la substance contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle de denrées alimentaires;
- c) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;
- d) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.

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 convient de fournir des informations sur le potentiel thérapeutique du produit et sur les dangers liés à son emploi.

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

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

1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives

- 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, pharmacologique et chimique,
- 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.,
- la formule du produit.

2. Pharmacologie

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

Par ailleurs, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui

▼ **M2**

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

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.

2.1. *Pharmacodynamique*

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives, ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal.

2.2. *Pharmacocinétique*

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les espèces utilisées pour les études toxicologiques, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition. Il y a lieu d'inclure, dans la quatrième partie, une comparaison avec les données pharmacocinétiques provenant des études réalisées chez les espèces cibles (quatrième partie, chapitre I, section A.2), afin d'évaluer la pertinence des résultats obtenus dans les études de toxicité pour les espèces cibles.

3. **Toxicologie**

La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'Agence en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. Ces lignes directrices portent sur les points suivants:

- 1) les essais de base requis pour tous les nouveaux médicaments vétérinaires devant être utilisés chez des animaux producteurs d'aliments, en vue d'apprécier l'innocuité des résidus présents dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine;
- 2) les essais supplémentaires éventuellement requis en raison de préoccupations spécifiques d'ordre toxicologique, telles que celles associées à la structure, à la classe et au mode d'action de la ou des substances actives;
- 3) les essais spéciaux susceptibles de contribuer à l'interprétation des données obtenues lors des essais de base ou des essais supplémentaires.

Les études seront menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé. Lorsque des études du produit formulé sont nécessaires, cela est précisé dans le texte qui suit.

3.1. *Toxicité par administration unique*

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

- 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 le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.

3.2. *Toxicité par administration répétée*

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

▼ M2

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires exclusivement destinés à des animaux non producteurs d'aliments, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments vétérinaires destinés à être utilisés chez des animaux producteurs d'aliments, des essais de toxicité par administration répétée (90 jours) doivent être effectués sur une espèce de rongeurs et sur une espèce de non-rongeurs, afin d'identifier les organes cibles et les limites toxicologiques et de déterminer les espèces appropriées et les doses à utiliser lors des essais de toxicité chronique, le cas échéant.

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. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et de la fréquence 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 physiologiques, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques accompagnés des données 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 a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez l'animal de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie, chapitre I, section B. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches concernées doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie.

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

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 vétérinaire ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sous la forme d'une étude de reproduction portant sur plusieurs générations, afin de déceler les effets éventuels sur la reproduction des mammifères. Ces effets concernent la fertilité mâle et femelle, l'accouplement, la conception, l'implantation, la capacité à mener une gestation à terme, la parturition, la lactation, la survie, la croissance et le développement de la descendance de la naissance au sevrage, la maturité sexuelle et la fonction reproductrice ultérieure de la descendance à l'âge adulte. 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.

3.4.2. Étude de la toxicité pour le développement

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, des études de toxicité pour le développement doivent être réalisées. Ces études visent à déceler d'éven-

▼ **M2**

tuels effets indésirables sur la femelle gravide et sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition de la femelle, de l'implantation au jour précédant la date de mise bas prévue, en passant par la période de gestation. Ces effets indésirables incluent une toxicité accrue par rapport à celle observée chez des femelles non gravides, la mort embryo-fœtale, une croissance fœtale altérée et des modifications structurelles chez le fœtus. Une étude de toxicité pour le développement doit être pratiquée chez le rat. Selon les résultats, il pourrait se révéler nécessaire de mener une étude sur une seconde espèce, conformément aux lignes directrices établies.

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude de toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination, si le produit est destiné à des femelles qui pourraient être utilisées pour l'élevage. Toutefois, dans les cas où l'utilisation du médicament vétérinaire entraînerait une exposition significative des utilisateurs, des études standard de toxicité pour le développement doivent être menées.

3.5. *Génotoxicité*

Il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

Une batterie standard d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* doit normalement être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies. Dans certains cas, il peut également être nécessaire d'étudier un ou plusieurs métabolites que l'on retrouve sous forme de résidus dans les denrées alimentaires.

3.6. *Cancérogénéité*

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité systémique qui pourraient être pertinents pour les études à plus long terme des lésions néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité, ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Lorsque des études de cancérogénéité sont nécessaires, une étude de deux ans sur le rat et une étude de dix-huit mois sur la souris sont habituellement requises. Sous réserve d'une justification scientifique appropriée, les études de cancérogénéité peuvent être menées sur une seule espèce de rongeurs, de préférence le rat.

3.7. *Dérogations*

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

- dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible,
- dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition de l'utilisateur du médicament vétérinaire par d'autres voies que la voie cutanée est prévisible, ou
- la substance active ou ses métabolites peuvent passer dans des denrées alimentaires provenant de l'animal traité.

4. **Autres exigences**

4.1. *Études particulières*

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires sont requis, par exemple des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet

▼ M2

toxique ou le potentiel d'irritation. Ces études sont généralement menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques et des lignes directrices établies.

4.2. *Propriétés microbiologiques des résidus*

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique potentiel auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte des lignes directrices établies.

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 microbiologiquement actifs peuvent interférer dans les procédés technologiques utilisés pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

4.3. *Observations chez l'homme*

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, il y a lieu de rapporter tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire, en intégrant le cas échéant les conclusions d'études publiées; lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons.

4.4. *Développement d'une résistance*

Dans le cas des médicaments vétérinaires, il est nécessaire de fournir des données concernant l'émergence de bactéries résistantes susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine. Le mécanisme de développement d'une telle résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire doivent être proposées.

La résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit doit être traitée conformément aux prescriptions de la quatrième partie. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la quatrième partie.

5. **Sécurité de l'utilisateur**

La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections précédentes et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

6. **Évaluation des risques pour l'environnement**

6.1. *Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes*

Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices établies. Il convient d'indiquer dans l'évaluation l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à cette exposition, en tenant compte des aspects suivants:

- l'espèce animale de destination et le mode d'emploi proposé,
- le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,

▼M2

- l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments,
- l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.

Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices établies. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par la présente directive.

6.2. Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes

Dans le cas d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE.

CHAPITRE II: PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre les éléments suivants:

- un index de toutes les études figurant dans le dossier,
- une déclaration confirmant que toutes les données connues du demandeur au moment de la demande, qu'elles soient favorables ou défavorables, sont incluses,
- une justification en cas d'omission d'un type d'étude,
- une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude,
- un exposé de la contribution qu'une étude antérieure aux études réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans la directive 2004/10/CE peut apporter à l'évaluation globale des risques.

Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:

- une copie du plan d'étude (protocole),
- une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, le cas échéant,
- une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés,
- une description et une justification du système d'essais,
- une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur,
- une analyse statistique des résultats, le cas échéant,
- un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle,
- une description détaillée et une analyse approfondie des résultats de l'étude relative au profil de sécurité de la substance active et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que peuvent présenter ces résidus pour l'homme.

B. Étude des résidus

CHAPITRE PREMIER: CONDUITE DES ESSAIS

1. Introduction

Aux fins de la présente annexe, les définitions formulées dans le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil ⁽¹⁾ s'appliquent.

⁽¹⁾ JO L 224 du 18.8.1990, p. 1.

▼M2

L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.

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

- 1) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus des médicaments vétérinaires ou de leurs métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel qui en proviennent;
- 2) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvenient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;
- 3) que la ou les méthodes analytiques utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

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

Il y a lieu de fournir un résumé des données pharmacocinétiques renvoyant aux études pharmacocinétiques chez l'espèce de destination, soumises dans la quatrième partie. Il n'est pas nécessaire de soumettre l'intégralité du rapport d'étude.

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

Le produit fini, ou une préparation possédant des caractéristiques comparables en termes de biodisponibilité, doit être administré à l'animal de destination à la dose maximale recommandée.

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

La distribution du médicament vétérinaire dans le corps de l'animal de destination doit être décrite; la possibilité d'une fixation aux protéines plasmatiques, ou d'un passage dans le lait ou dans les œufs ainsi que d'une accumulation de composés lipophiles doit être étudiée.

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 temps d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai, en appliquant des méthodes analytiques validées; le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

3. Méthode d'analyse des résidus

Il y a lieu de décrire en détail la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de la ou des études de la déplétion des résidus ainsi que la procédure de validation.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées:

- spécificité,
- exactitude,
- précision,
- limite de détection,

▼M2

- limite de quantification,
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire,
- sensibilité aux interférences,
- stabilité des résidus retrouvés.

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.

La méthode d'analyse doit être présentée selon un format reconnu à l'échelle internationale.

CHAPITRE II: PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Identification du produit

Le ou les produits vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant:

- la composition,
- les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés,
- 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.

Le dossier de l'étude des résidus doit comporter:

- un index de toutes les études figurant dans le dossier,
- une déclaration confirmant que toutes les données connues du demandeur au moment de la demande, qu'elles soient favorables ou défavorables, sont incluses,
- une justification en cas d'omission d'un type d'étude,
- une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude,
- un exposé de la contribution qu'une étude antérieure aux études réalisées conformément aux BPL peut apporter à l'évaluation globale des risques,
- une proposition de temps d'attente.

Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit:

- une copie du plan d'étude (protocole),
- une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, le cas échéant,
- une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés,
- une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur,
- une analyse statistique des résultats, le cas échéant,
- un examen des résultats,
- un examen objectif des résultats obtenus, suivi de propositions concernant les temps 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.

QUATRIÈME PARTIE: ESSAIS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints aux demandes d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), troisième tiret, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

▼M2**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. Pharmacodynamique*

Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.

Il convient tout d'abord de décrire de façon adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec une substance dont l'activité est bien connue. Si une substance active est présentée comme ayant une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

Il y a ensuite lieu de fournir une appréciation pharmacologique globale de la substance active, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques.

Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.

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

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

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

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

A.2. Développement d'une résistance

Le cas échéant, il y a lieu de fournir pour les médicaments vétérinaires des données pertinentes sur le plan clinique en ce qui concerne l'apparition éventuelle d'organismes résistants. Le mécanisme de développement de cette résistance est particulièrement important à cet égard. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire.

Le cas échéant, des références doivent être faites aux données figurant dans la troisième partie.

A.3. Pharmacocinétique

Pour les substances actives nouvelles, il est nécessaire, dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité cliniques du médicament vétérinaire, de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à trois principaux domaines:

- i) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent la détermination de paramètres fondamentaux;
- ii) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;

▼ M2

- iii) le cas échéant, la comparaison de la cinétique entre des espèces de destination différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur la sécurité de l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Les études pharmacocinétiques chez l'espèce de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.

Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie, il convient d'y faire référence.

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

Il y a lieu d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence:

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament vétérinaire est comparée à la formule existante,
- lorsque cela s'avère nécessaire pour comparer une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration avec celle qui est déjà établie.

B. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Ces études ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le rapport d'expérimentation doit comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables.

CHAPITRE II: EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE**1. Principes généraux**

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou d'étayer les effets du médicament vétérinaire administré selon le régime posologique et la voie d'administration préconisés, et de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race, du sexe, de ses modalités d'emploi et de ses effets indésirables éventuels.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans des conditions de terrain normales.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues devraient être comparées avec celles concernant les espèces cibles ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans la Communauté pour les mêmes indications d'utilisation chez les mêmes espèces cibles, ou un placebo, ou n'ayant été soumis à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Sauf justification, il y a lieu d'utiliser des principes statistiques établis pour la conception du protocole, l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

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

- 1) au rendement du produit d'origine animale;
- 2) à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique);
- 3) à la valeur alimentaire et à la croissance de l'espèce de destination;
- 4) à l'état de santé général de l'espèce de destination.

2. Conduite des essais cliniques

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé.

▼M2

Sauf justification contraire, les essais cliniques sur le terrain doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.

Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit en particulier 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 sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 55, 56 et 57 s'appliquent, par analogie, à l'étiquetage des préparations destinées à des essais vétérinaires sur le terrain. Dans tous les cas, la mention «pour essais vétérinaires sur le terrain uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

CHAPITRE III: RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques et/ou les résultats des essais, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport risques/bénéfices du produit.

1. Résultats des essais 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 pharmacodynamiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;
- d) des essais démontrant la sécurité de l'animal de destination;
- e) des essais concernant l'étude de la résistance.

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 protocole expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose ainsi que la voie et le schéma d'administration;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire.

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

2. Résultats des essais cliniques

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

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) exposé détaillé du protocole d'essai clinique comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais en aveugle, et précisant la voie d'administration, le schéma d'administration, 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;

▼ M2

- d) mode de gestion et d'alimentation des animaux, avec indication de la composition des aliments ainsi que de la nature et de la quantité de tous les additifs alimentaires éventuels;
- e) anamnèse aussi complète que possible, y compris apparition et évolution de toute maladie intercurrente;
- f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir;
- g) signes cliniques, si possible selon des critères conventionnels;
- h) identification précise de la préparation du médicament vétérinaire utilisée pour l'essai clinique et des résultats des essais physiques et chimiques du ou des lots concernés;
- i) posologie du médicament vétérinaire, 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 concernant d'autres médicaments vétérinaires administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai, et dans ce cas, sur les interactions éventuelles constatées;
- l) tous les résultats des essais cliniques, y compris une description complète des résultats sur la base des critères et paramètres d'efficacité spécifiés dans le protocole d'essai clinique et les résultats des analyses statistiques, le cas échéant;
- m) toutes informations sur les manifestations inattendues constatées, nocives ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;
- n) incidence sur la performance des animaux, s'il y a lieu;
- o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;
- p) conclusion sur l'innocuité et l'efficacité dans chaque cas individuel ou synthèse en termes de fréquence ou d'autres variables appropriées en cas de traitement de masse spécifique.

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

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

- a) le nombre d'animaux témoins et traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci:
 - n'ont reçu aucun traitement, ou
 - ont reçu un placebo,
 - ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans la Communauté pour les mêmes indications d'utilisation chez les mêmes espèces cibles, ou
 - ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou

▼ **M2**

d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

g) une évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage, lorsqu'ils ont été observés.

Pour les médicaments contenant une association fixe de substances actives, l'expérimentateur doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des substances actives concernées.

TITRE II

EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication de certaines maladies animales infectieuses, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques, sauf lorsque les produits sont destinés à être utilisés chez des espèces données ou selon des indications spécifiques, telles que définies au titre III et dans les lignes directrices applicables.

PREMIÈRE PARTIE: *RÉSUMÉ DU DOSSIER*

A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Le médicament vétérinaire immunologique faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives ainsi que par l'activité biologique, la teneur ou le titre, la forme pharmaceutique, la voie et, le cas échéant, le mode d'administration et une description de la présentation finale du produit, y compris l'emballage, l'étiquetage et la notice. Les diluants peuvent être emballés avec les flacons de vaccin ou séparément.

Il y a lieu d'inclure dans le dossier les informations concernant les diluants nécessaires à la préparation du vaccin final. Un médicament vétérinaire immunologique est considéré comme un produit unique, même lorsqu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs diluants pour élaborer différentes préparations du produit fini, susceptibles d'être administrées selon des voies ou des modes différents.

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 et du contrôle (y compris le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

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

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs des copies d'un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments vétérinaires immunologiques, conformément à l'article 44. Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Il incombe au demandeur de présenter une liste des pays où une autorisation a été octroyée et une liste des pays où une demande a été soumise ou refusée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

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

Il y a lieu de soumettre une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur, conformément au titre V de la présente directive, ainsi qu'une notice lorsqu'elle est exigée selon l'article 61. Il appartient, en outre, au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la ou des présentations finales du médicament vétérinaire, dans au moins une des langues officielles de l'Union européenne; la maquette peut être

▼ M2

fournie en noir et blanc et en format électronique, sous réserve d'un accord préalable de l'autorité compétente.

C. RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES

Chaque résumé détaillé et critique visé à l'article 12, paragraphe 3, second alinéa, est rédigé en fonction de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande. Il contient une évaluation des divers contrôles et essais, qui constituent le dossier d'autorisation de mise sur le marché, et aborde tous les points pertinents pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Il fournit les résultats détaillés des contrôles et essais effectués et des références bibliographiques exactes.

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

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

DEUXIÈME PARTIE: *DONNÉES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES/MICROBIOLOGIQUES (QUALITÉ)*

Toutes les procédures d'essai respectent les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières premières et du produit fini et doivent être validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de fabrication.

Pour des procédures d'essai 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.

Le cas échéant, il y a lieu d'utiliser les références chimiques et biologiques de la *Pharmacopée européenne*. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

1. **Composition qualitative**

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

- de la ou des substances actives,
- des composants des adjuvants,
- du ou des composants des excipients, quelle qu'en soit la nature ou 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 dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire immunologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif, lorsque cela s'avère nécessaire pour l'évaluation du produit.

2. «Termes usuels»

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

- pour les produits figurant à la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, à la pharmacopée de l'un des États membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée,

▼M2

- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte, les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE.

3. Composition quantitative

Pour donner la «composition quantitative» des substances actives du médicament vétérinaire immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, le contenu protéique spécifique, la masse, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque substance active et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants des excipients, la masse ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant à la section B.

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

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

4. Développement du produit

Le choix de la composition, des composants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement du produit. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

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

À cet effet, elle comporte au minimum:

- la mention des diverses étapes de fabrication (y compris la production de l'antigène et les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique; la preuve de la validation des étapes clés, ainsi que de l'ensemble, du processus de production, accompagnée des résultats obtenus sur trois lots consécutifs fabriqués à l'aide de la méthode décrite,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini,
- une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées 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 contrôles en cours de production.

C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

Pour l'application de la présente section, il faut entendre par «matières premières» tous les composants utilisés dans la production du médicament vétérinaire immunologique. Les milieux de culture constitués de plusieurs composants utilisés pour la production de la substance active sont considérés comme une seule matière première. Néanmoins, il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative de tout milieu de culture, dans la mesure où les autorités estiment que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter. En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés.

▼ M2

Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux dispositions énumérées ci-après.

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour toutes les matières premières y figurant.

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

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

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 d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

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.

Lorsque des matières d'origine animale sont utilisées, elles doivent répondre aux dispositions des monographies concernées, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la *Pharmacopée européenne*. Les essais et contrôles réalisés doivent être adaptés à la matière première.

Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières et la fabrication du médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la *Pharmacopée européenne*. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la *Pharmacopée européenne*, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

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 vaccins doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques 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 et des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.

L'origine, notamment la région géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits 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

▼ M2

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 étrangers 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, purification et inactivation mis en œuvre, accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de production,
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

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

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

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

Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques cellulaires, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi qu'à la monographie correspondante de la *Pharmacopée européenne*. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'une référence à la monographie concernée de la *Pharmacopée européenne*, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

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

2.2. *Matières premières d'origine non biologique*

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

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section A, point 2, est 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,
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

D. CONTRÔLES EN COURS DE FABRICATION

1. Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur les produits intermédiaires, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini.
2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production, aussi rapidement que possible après la fin du procédé d'inactivation ou de détoxification et après la neutralisation, le cas échéant, mais avant l'étape suivante de production.

▼M2**E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI**

Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.

Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la *Pharmacopée européenne* ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la *Pharmacopée européenne* doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

1. Caractéristiques générales du produit fini

Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, ou chimiques et sur les caractéristiques physiques, telles que la densité, le pH, la viscosité, 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 de la ou des substances actives

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

3. Titre ou teneur des lots

Il y a lieu de procéder à la quantification de la substance active dans chacun des lots, afin de démontrer que leur teneur ou leur titre permet de garantir leur innocuité et leur efficacité.

4. Identification et dosage des adjuvants

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

5. Identification et dosage des composants de l'excipient

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

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

6. Essais d'innocuité

Indépendamment des résultats des essais présentés conformément à la troisième partie du présent titre (Essais d'innocuité), il y a lieu de fournir des renseignements sur les essais d'innocuité des lots. 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. La réalisation en routine des essais d'innocuité des lots peut ne pas être exigée dans l'intérêt du bien-être des animaux, lorsqu'un nombre suffisant de lots fabriqués consécutivement ont été produits et ont été jugés conformes aux prescriptions d'essai.

7. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents étrangers ou d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament vétérinaire immunologique, la méthode et les conditions de fabrication. Si le nombre d'essais pratiqués en routine pour chaque lot est inférieur à celui requis par la *Pharmacopée européenne*, les essais réalisés seront déterminants pour attester la conformité avec la monographie. Il convient d'apporter la preuve que le médicament vétérinaire immunologique répondrait aux exigences, s'il était soumis à l'intégralité des essais requis par la monographie.

▼ **M2****8. Humidité résiduelle**

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

9. Inactivation

Pour les vaccins inactivés, l'inactivation doit être vérifiée dans le récipient final du produit, à moins que des essais en ce sens n'aient été menés à un stade avancé de la fabrication.

F. CONFORMITÉ DES LOTS

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité aux spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs et indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués au cours de la production et sur le produit fini.

G. ESSAIS DE STABILITÉ

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

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation 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 conservation 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 conservation 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 ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.

Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées comme données préliminaires pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.

La durée de conservation proposée doit être justifiée.

L'efficacité de tout système de conservation utilisé doit être démontrée.

Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires immunologiques produits par le même fabricant peuvent suffire.

H. AUTRES INFORMATIONS

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire immunologique non couvertes par les sections précédentes peuvent être incluses dans le dossier.

TROISIÈME PARTIE: ESSAIS D'INNOCUITÉ**A. INTRODUCTION ET EXIGENCES GÉNÉRALES**

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

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques 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 aux organismes en question.

▼ M2

Les études d'innocuité doivent être pratiquées sur l'espèce de destination. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'innocuité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques contenant un organisme vivant, la dose utilisée dans les essais en laboratoire décrits aux sections B.1 et B.2 doit correspondre à la quantité de produit ayant le titre le plus élevé. Si nécessaire, la concentration de l'antigène peut être adaptée pour obtenir la dose requise. Pour les vaccins inactivés, la dose utilisée doit correspondre à la quantité recommandée et dont la teneur en antigènes est la plus élevée, sauf justification.

La documentation sur l'innocuité doit être utilisée pour évaluer les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal.

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

Le médicament vétérinaire immunologique 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, y compris les animaux ayant l'âge minimal d'administration. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

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

Cette étude peut faire partie de l'étude par administration répétée requise au titre du point 3 ou être omise si les résultats de l'étude de surdosage requise au titre du point 2 n'ont révélé aucun signe de réaction locale ou systémique.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Seuls les médicaments vétérinaires immunologiques vivants doivent être soumis à des essais de surdosage.

Une surdose de médicament vétérinaire immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux catégories les plus sensibles des espèces cibles, à moins que le choix des voies les plus sensibles parmi plusieurs voies d'administration similaires ne se justifie. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés par injection, les doses ainsi que la ou les voies d'administration doivent être choisies en fonction du volume maximal susceptible d'être administré sur une zone d'injection unique. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés pendant quatorze jours au moins après l'administration. D'autres critères, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal, si cela n'a pas été fait au point 1.

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

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques devant être administrés à plusieurs reprises, dans le cadre d'un plan de vaccination de base, une étude de l'administration répétée d'une dose est nécessaire pour mettre en évidence tout effet indésirable résultant d'une telle administration. Ces essais doivent être pratiqués sur les catégories les plus sensibles des espèces cibles (telles que certaines souches ou certains groupes d'âge) en utilisant la voie d'administration recommandée.

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

▼ **M2****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 la voie d'administration la plus sensible. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs.

Ces études peuvent faire partie des études d'innocuité décrites aux points 1, 2 et 3 ou des études sur le terrain visées à la section C.

5. Examen des fonctions immunologiques

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

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants*6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale*

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

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

La présence de l'organisme doit, selon le cas, être recherchée dans les fèces, l'urine, le lait, les œufs ainsi que dans les sécrétions nasales et orales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplique de l'organisme en question. En ce qui concerne les vaccins vivants prévus pour lutter contre les zoonoses au sens de la directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾ et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études doivent tout particulièrement prendre en considération la persistance de l'organisme sur la zone d'injection.

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

Il y a lieu d'étudier la réversion vers l'état de virulence sur la semence primaire. Si la semence primaire n'est pas disponible en quantité suffisante, il convient d'étudier la semence utilisée pour la production à partir de laquelle le nombre de passages a été le plus faible. Le recours à un nombre de passages différent doit être justifié. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il y a lieu d'effectuer des passages successifs sur cinq groupes d'animaux cibles, à moins qu'un nombre de passages plus important ne se justifie ou que l'organisme ne disparaisse plus tôt des animaux soumis aux essais. Lorsque l'organisme n'a pas la capacité de se répliquer adéquatement, il convient de réaliser autant de passages que possibles chez l'espèce cible.

6.4. Propriétés biologiques de la souche vaccinale

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

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. Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections précédentes et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

⁽¹⁾ JO L 325 du 12.12.2003, p. 31.

▼M2**8. Étude des résidus**

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication des médicaments 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.

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

9. Interactions

S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments vétérinaires immunologiques dans le résumé des caractéristiques du produit, il y a lieu d'examiner l'innocuité de l'association. Toute autre interaction connue avec des médicaments vétérinaires doit être décrite.

C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

Sauf justification, il convient de compléter les recherches effectuées en laboratoire par des données issues d'études sur le terrain, en utilisant des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes études sur le terrain.

D. ÉVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT

L'évaluation des risques pour l'environnement a comme double objectif d'évaluer les effets nocifs potentiels du produit sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices établies. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants:

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

Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour les humains doit être évalué.

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 le ou les risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. À chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

E. ÉVALUATION REQUISE POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS OU CONSISTANT EN DE TELS ORGANISMES

Dans le cas de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit également être accompagnée des documents requis par l'article 2 et la partie C de la directive 2001/18/CE.

▼ **M2****QUATRIÈME PARTIE: ESSAIS D'EFFICACITÉ****CHAPITRE I****1. Principes généraux**

Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Toutes les allégations présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être étayées par les résultats des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Conduite des essais

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

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

Sauf justification contraire, les essais sur le terrain doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.

Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. 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 sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 55, 56 et 57 s'appliquent, par analogie, à l'étiquetage des préparations destinées à des essais vétérinaires sur le terrain. Dans tous les cas, la mention «pour essais vétérinaires sur le terrain uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

CHAPITRE II**A. Exigences générales**

1. Le choix des antigènes ou des souches vaccinales 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, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être animal et que l'efficacité puisse être démontrée autrement.

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 contrôlés, pratiqués à la demande des autorités compétentes. L'expérimentateur doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées.

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

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce cible dont la vaccination est recommandée, et pour chaque voie d'administration recommandée en appliquant le schéma d'administration préconisé. Le cas échéant, l'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Sauf justification, le commencement et la durée de l'immunité doivent être établis et étayés par des essais.
4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques plurivalents et combinés, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, il faut prouver leur compatibilité.

▼M2

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, il y a lieu de démontrer l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du médicament vétérinaire immunologique à l'efficacité du plan dans son ensemble.
6. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'efficacité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.
7. S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments immunologiques dans le résumé des caractéristiques du produit, il y a lieu d'examiner l'efficacité de l'association. Toute autre interaction connue avec d'autres médicaments vétérinaires doit être décrite. Une utilisation concomitante ou simultanée peut être autorisée, pour autant qu'elle soit étayée par des études appropriées.
8. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.
9. En ce qui concerne les vaccins ayant pour but de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés (vaccins marqueurs), et pour lesquels les allégations d'efficacité s'appuient sur des tests diagnostiques *in vitro*, il y a lieu de fournir des données suffisantes sur ces tests pour permettre une appréciation adéquate des allégations liées aux propriétés des marqueurs.

B. Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'espèce cible une épreuve par provocation après administration du médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Dans la mesure du possible, les conditions dans lesquelles la provocation est réalisée doivent reproduire les conditions d'infection naturelles. Il convient de fournir des précisions sur la souche utilisée pour la provocation et sur sa pertinence.

Pour les vaccins vivants, il y a lieu, sauf justification, d'utiliser les lots dont la teneur ou le titre est le plus faible. Pour les autres produits, il y a lieu d'utiliser, sauf justification contraire, les lots dont le contenu actif est le plus faible.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament vétérinaire immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

C. Études sur le terrain

1. Sauf justification, il convient de compléter les recherches effectuées en laboratoire par des données issues d'études sur le terrain, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes études sur le terrain.
2. Lorsque les essais de laboratoire ne permettent pas de faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

CINQUIÈME PARTIE: RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS**A. INTRODUCTION**

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 troisième et quatrième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques détaillées. Ce résumé doit contenir un examen objectif de tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés 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;

▼M2

- 3) un protocole expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le schéma et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
- 4) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- 5) pour les animaux traités, le cas échéant, s'ils ont reçu le médicament d'essai ou un autre médicament autorisé dans la Communauté;
- 6) 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 tableaux. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
- 7) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- 8) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 9) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
- 10) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- 11) toutes précisions sur les médicaments vétérinaires (autres que celui mis à l'essai), administrés au cours de la période d'examen;
- 12) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif. Ils doivent comprendre les éléments suivants:

- 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, un code d'identification pouvant être relié au nom et à l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
- 4) un protocole expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, du schéma et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;
- 5) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- 6) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;
- 7) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;
- 8) tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts-types); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;
- 9) toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les

▼ M2

méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;

- 10) les incidences sur les performances des animaux;
- 11) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 12) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- 13) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- 14) toutes précisions concernant les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), administrés soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai ou durant la période d'observation; une description détaillée de toute interaction observée;
- 15) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

SIXIÈME PARTIE: *RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé à la première partie doivent faire l'objet d'une liste détaillée et des copies doivent être fournies.

TITRE III

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**1. Médicaments vétérinaires génériques**

Les demandes fondées sur l'article 13 (médicaments vétérinaires génériques) contiennent les données décrites aux première et deuxième parties du titre I de la présente annexe, une évaluation des risques pour l'environnement, ainsi que les données confirmant que le médicament a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire de référence et celles montrant la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence. Si le médicament vétérinaire de référence est un médicament biologique, il y a lieu de respecter les exigences de documentation visées à la section 2 pour les médicaments vétérinaires biologiques similaires.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires génériques, les résumés détaillés et critiques relatifs à l'innocuité et à la sécurité doivent être spécifiquement axés sur les éléments suivants:

- les motifs pour invoquer la similarité essentielle,
- un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché, ainsi qu'une évaluation de ces impuretés,
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une explication des raisons pour lesquelles les études n'ont pas été menées conformément aux lignes directrices établies,
- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer l'équivalence des propriétés d'innocuité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur; ces données comportent la preuve qu'il n'y a pas de changement dans les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la fraction thérapeutique et/ou dans sa toxicité, qui puisse influencer le profil sécurité/efficacité.

Chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires.

Pour les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il convient de fournir les données complémentaires suivantes:

- la preuve de l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration rapportée par des études appropriées,

▼ **M2**

— la preuve de la tolérance chez l'animal de destination au site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées.

2. Médicaments vétérinaires biologiques similaires

Conformément à l'article 13, paragraphe 4, lorsqu'un médicament vétérinaire biologique qui est similaire à un médicament vétérinaire biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition du médicament générique, les informations à fournir ne doivent pas se limiter aux première et deuxième parties (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétées par des données relatives à la bioéquivalence et à la biodisponibilité. Dans ce cas, il y a lieu de fournir des données supplémentaires, en particulier sur l'innocuité et l'efficacité du produit.

— Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres études d'innocuité et des études cliniques appropriées) sont déterminés cas par cas, conformément aux lignes directrices scientifiques correspondantes.

— En raison de la diversité des médicaments vétérinaires biologiques, l'autorité compétente détermine les études nécessaires prévues dans les troisième et quatrième parties, en prenant en considération la caractéristique spécifique de chaque médicament vétérinaire biologique considéré isolément.

Les principes généraux à appliquer seront traités dans une ligne directrice qui sera adoptée par l'Agence, compte tenu des caractéristiques du médicament biologique concerné. Lorsque le médicament vétérinaire biologique de référence possède plus d'une indication, l'efficacité et l'innocuité du médicament présenté comme similaire doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

3. Usage vétérinaire bien établi

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un «usage vétérinaire bien établi» visé à l'article 13 *bis*, et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques énumérées ci-après s'appliquent.

Le demandeur soumet les première et deuxième parties, telles que décrites au titre I de la présente annexe.

Pour les troisième et quatrième parties, une bibliographie scientifique détaillée doit couvrir tous les aspects liés à la sécurité et à l'efficacité.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage vétérinaire bien établi:

3.1. Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage vétérinaire des composants d'un médicament est bien établi sont les suivants:

- a) la durée d'utilisation d'une substance active;
- b) les aspects quantitatifs de l'usage de la substance active;
- c) le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance active (reflété dans la littérature scientifique publiée);
- d) la cohérence des évaluations scientifiques.

Des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage vétérinaire d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament vétérinaire dans la Communauté.

3.2. La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité du produit pour l'indication proposée chez l'espèce de destination, en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées. Elle doit comprendre une étude de la littérature correspondante ou y faire référence, et tenir compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et de la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables, doivent être communiqués. En ce qui concerne les dispositions relatives à «l'usage vétérinaire bien établi», il est en particulier nécessaire de préciser que les références bibliographiques d'autres sources probantes (études de postcommercialisation, études épidémiologiques, etc.), et non pas uniquement les données relatives aux essais et

▼ **M2**

contrôles, peuvent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit, pour autant que l'utilisation de ces sources d'information soit expliquée et justifiée dans la demande.

- 3.3. Il y a lieu de veiller spécifiquement aux données manquantes et d'expliquer pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable de sécurité et/ou d'efficacité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.
- 3.4. Les résumés détaillés et critiques sur la sécurité et l'efficacité doivent expliquer la pertinence de toutes les données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché à été faite en dépit des différences existantes.
- 3.5. L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

4. Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives

Dans le cas de demandes fondées sur l'article 13 *ter*, il y a lieu de fournir pour le médicament contenant une association de substances actives un dossier qui comprend les première, deuxième, troisième et quatrième parties. Il n'est pas nécessaire de soumettre des études sur l'innocuité et l'efficacité de chaque substance active. Il est néanmoins possible d'inclure des informations sur les substances individuelles dans la demande relative à une association fixe. La présentation de données sur chaque substance active individuelle, accompagnée des études requises de sécurité pour l'utilisateur, des études de déplétion des résidus et des études cliniques sur l'association fixe, peut être jugée suffisante pour justifier l'omission de données sur cette association, pour des raisons de bien-être animal et pour éviter une expérimentation inutile sur les animaux, à moins qu'il n'y ait lieu de suspecter une interaction conduisant à une toxicité accrue. Le cas échéant, il y a lieu de fournir des informations concernant les sites de fabrication ainsi que l'évaluation de l'innocuité des agents adventices.

5. Demandes avec consentement éclairé

Les demandes fondées sur l'article 13 *quater* doivent inclure les données décrites à la première partie du titre I de la présente annexe, pour autant que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire original ait consenti à ce que le demandeur fasse référence au contenu des deuxième, troisième et quatrième parties du dossier relatif audit médicament. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de fournir des résumés détaillés et critiques sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité.

6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques faites au demandeur d'introduire des mécanismes particuliers, concernant notamment la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, lorsque, conformément à l'article 26, paragraphe 3, de la présente directive, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions d'utilisation normales.

L'identification des exigences essentielles applicables à toutes les demandes visées dans la présente section devrait faire l'objet de lignes directrices qui seront adoptées par l'Agence.

7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché

Les demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché sont des demandes pour lesquelles la troisième et/ou la quatrième partie du dossier comprennent des études d'innocuité et d'efficacité menées par le demandeur ainsi que des références bibliographiques. Toutes les autres parties sont conformes à la structure décrite dans la première partie du titre I de la présente annexe. L'autorité compétente accepte cas par cas le format proposé présenté par le demandeur.

TITRE IV

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments vétérinaires identifiés de par la substance active qu'ils contiennent.

▼M2

1. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

A. DOSSIER PERMANENT DE L'ANTIGÈNE VACCINANT

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques particuliers et par dérogation aux dispositions du titre II, deuxième partie, section C, sur les substances actives, le concept de dossier permanent de l'antigène vaccinant est introduit.

Aux fins de la présente annexe, on entend par dossier permanent de l'antigène vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toutes les informations pertinentes concernant la qualité de chacune des substances actives composant ce médicament vétérinaire. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des lignes directrices scientifiques relatives au dépôt et à l'évaluation du dossier permanent de l'antigène vaccinant seront adoptées par l'Agence. La procédure de dépôt et d'évaluation du dossier permanent de l'antigène vaccinant devra respecter les lignes directrices publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, volume 6B, avis aux demandeurs.

B. DOSSIER MULTISOUCHES

Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques (fièvre aphteuse, grippe aviaire et fièvre catarrhale du mouton) et par dérogation aux dispositions du titre II, deuxième partie, section C, sur les substances actives, le concept de dossier multisouches est introduit.

On entend par dossier multisouches un seul dossier contenant les données pertinentes nécessaires à une évaluation scientifique unique et approfondie des différentes options en ce qui concerne les souches/associations de souches, en vue de permettre l'autorisation de vaccins contre des virus présentant une variabilité antigénique.

Des lignes directrices scientifiques relatives au dépôt et à l'évaluation des dossiers multisouches seront adoptées par l'Agence. La procédure de dépôt et d'évaluation des dossiers multisouches devra respecter les lignes directrices publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, volume 6B, avis aux demandeurs.

2. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES VÉTÉRINAIRES

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application du titre I, deuxième et troisième parties, aux médicaments homéopathiques vétérinaires définis à l'article 1^{er}, paragraphe 8.

Deuxième partie

Les dispositions de la deuxième partie s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 18 pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17, paragraphe 1, et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 19, paragraphe 1, avec les modifications suivantes.

a) *Terminologie*

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre.

b) *Contrôle des matières premières*

Les renseignements et les documents relatifs aux matières premières, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières de base et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le médicament homéopathique vétérinaire fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières premières et à toutes les matières de base ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit homéopathique fini. Lorsqu'un composant toxique est présent, il y a lieu de le contrôler si possible dans la dilution finale. Néanmoins, si cette opération n'est

▼M2

pas possible en raison de la dilution importante, le composant toxique doit être contrôlé à un stade antérieur. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières premières jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

c) Contrôles du produit fini

Les exigences générales de qualité s'appliquent aux médicaments homéopathiques vétérinaires finis. Toute exception doit être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/dynamisations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

Troisième partie

Les dispositions de la troisième partie s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17, paragraphe 1, de la présente directive avec la spécification suivante, sans préjudice des dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 concernant les substances incluses dans les souches homéopathiques destinées à être administrées à des espèces animales productrices d'aliments.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu d'expliquer, par exemple, pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable de sécurité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.



ANNEXE II

PARTIE A

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

Directive 81/851/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 1)
 Directive 90/676/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 15)
 Directive 90/677/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 26)
 Directive 92/74/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 12)
 Directive 93/40/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 31)
 Directive 2000/37/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 25)
 Directive 81/852/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 16)
 Directive 87/20/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 34)
 Directive 92/18/CEE du Conseil (JO L 97 du 10.4.1992, p. 1)
 Directive 93/40/CEE du Conseil
 Directive 1999/104/CE de la Commission (JO L 3 du 6.1.2000, p. 18)

PARTIE B

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

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

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

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

▼B

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

▼B

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 17, par. 3					art. 4, al. 2
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, al. 1					art. 2, par. 3
art. 20, al. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 <i>bis</i>			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 <i>ter</i>			
art. 26, par. 1 et 2		art. 12			
art. 26, par. 3		art. 15, par. 2			
art. 27, par. 1		art. 14, par. 1, al. 1			
art. 27, par. 2		art. 14, par. 1, al. 2			
art. 27, par. 3		art. 14, par. 2			
art. 27, par. 4 et 5		art. 14, par. 3 et 4			
art. 28		art. 15, par. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31, par. 1		art. 16, par. 1			
art. 31, par. 2		art. 16, par. 2	art. 2		
art. 31, par. 3		art. 16, par. 3			

▼B

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 32, par. 1		art. 17, par. 3			
art. 32, par. 2		art. 17, par. 1			
art. 32, par. 3		art. 17, par. 2			
art. 32, par. 4		art. 17, par. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, par. 1			
art. 38		art. 22, par. 2, 3 et 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 <i>bis</i>			
art. 41		art. 23 <i>ter</i>			
art. 42		art. 23 <i>quater</i>			
art. 43		art. 22, par. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28, par. 1			
art. 48		art. 28, par. 2			
art. 49		art. 28, par. 3			
art. 50		art. 27			

▼B

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 51		art. 27 <i>bis</i>			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, par. 1		art. 30, par. 1, al. 1 et 2			
art. 55, par. 2		art. 30, par. 1, al. 3			
art. 55, par. 3		art. 30, par. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, par. 1 à 3		art. 43			
art. 58, par. 4		art. 47			
art. 59, par. 1		art. 44			
art. 59, par. 2		art. 45			
art. 59, par. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, par. 1		art. 48, al. 1			
art. 61, par. 2		art. 48, al. 2			
art. 61, par. 3		art. 48, al. 3			
art. 62		art. 49, al. 1			
art. 63		art. 50			
art. 64, par. 1					art. 2, par. 2
art. 64, par. 2					art. 7, par. 2

▼B

Présente directive	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 65, par. 1		art. 50 <i>bis</i> , par. 1, al. 1 et 3			
art. 65, par. 2, 3 et 4		art. 50 <i>bis</i> , par. 2, 3 et 4			
art. 66		art. 50 <i>ter</i>			
art. 67		art. 4, par. 3, al. 3			
art. 68		art. 1, par. 5			
art. 69		art. 50 <i>quater</i>			
art. 70		art. 4, par. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 <i>sexies</i>			
art. 73		art. 42 <i>bis</i>			
art. 74		art. 42 <i>quater</i>			
art. 75		art. 42 <i>quinquies</i>			
art. 76		art. 42 <i>septies</i>			
art. 77, par. 1		art. 42 <i>octies</i>			
art. 77, par. 2		art. 42 <i>ter</i> , al. 2			
art. 78		art. 42 <i>nonies</i>			
art. 79		art. 42 <i>decies</i>			
art. 80, par. 1		art. 34, al. 1 et 2			
art. 80, par. 2				art. 3, par. 1	
art. 80, par. 3		art. 34, al. 3			
art. 81, par. 1		art. 35			
art. 81, par. 2				art. 3, par. 2	

▼B

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