

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2009/9/CE DE LA COMMISSION

du 10 février 2009

modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

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

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ⁽¹⁾, et notamment son article 88,

considérant ce qui suit:

- (1) Pour être mis sur le marché de la Communauté européenne, un médicament vétérinaire doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente. À cette fin, un dossier de demande contenant des renseignements et des documents relatifs aux résultats des essais et contrôles réalisés sur ce médicament doit être présenté.
- (2) L'annexe I de la directive 2001/82/CE a pour objet d'établir des exigences scientifiques et techniques détaillées concernant les essais de médicaments vétérinaires sur la base desquelles la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments doivent être évaluées. Elle fournit également des instructions relatives à la présentation et au contenu du dossier de demande.
- (3) Les exigences scientifiques et techniques détaillées de l'annexe I de la directive 2001/82/CE doivent être adaptées pour tenir compte du progrès scientifique et technique et, en particulier, d'une série de nouvelles exigences découlant d'une législation récente. La présentation et le contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être améliorés pour faciliter l'évaluation et une meilleure utilisation de certaines parties du dossier qui sont communes à plusieurs médicaments vétérinaires.
- (4) Pour simplifier les procédures existantes d'évaluation des vaccins vétérinaires, qu'il s'agisse de l'octroi d'une

première autorisation de mise sur le marché ou de modifications ultérieures de l'autorisation résultant de changements dans le procédé de fabrication et dans le contrôle des antigènes intervenant dans les vaccins combinés, il conviendrait d'introduire un nouveau système fondé sur le concept de dossier permanent de l'antigène vaccinant (DPAV) pour les vaccins comprenant plusieurs antigènes.

- (5) Pour permettre l'autorisation de vaccins contre des virus présentant une variabilité antigénique, de façon que la Communauté puisse prendre rapidement les mesures les plus efficaces contre l'apparition ou la propagation d'épizooties, il y a lieu d'introduire le concept de dossier multisouches. Cette disposition garantira parallèlement que les autorisations de mise sur le marché sont accordées sur la base de critères scientifiques objectifs de qualité, d'innocuité et d'efficacité.
- (6) Les mesures prévues par la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

L'annexe I de la directive 2001/82/CE est remplacée par le texte figurant à l'annexe de la présente directive.

Article 2

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 6 septembre 2009. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions ainsi qu'un tableau de correspondance entre ces dispositions et la présente directive.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, elles contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence à l'occasion de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 1.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 10 février 2009.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

ANNEXE

«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	17
TITRE I	
EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AUTRES QUE LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES	18
PREMIÈRE PARTIE:	
RÉSUMÉ DU DOSSIER	18
A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	18
B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE	18
C. RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES	18
DEUXIÈME PARTIE:	
DONNÉES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITÉ)	19
Principes et exigences de base	19
A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS	20
1. Composition qualitative	20
2. Termes usuels	20
3. Composition quantitative	20
4. Développement galénique	21
B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION	21
C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES	22
1. Prescriptions générales	22
1.1. Substances actives	22
1.1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées	23
1.1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée	24
1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité	24
1.2. Excipients	24
1.3. Système de fermeture du récipient	25
1.3.1. Substance active	25
1.3.2. Produit fini	25
1.4. Substances d'origine biologique	25
D. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION	26

E.	CONTRÔLES DU PRODUIT FINI	26
1.	Caractéristiques générales du produit fini	27
2.	Identification et dosage de la ou des substances actives	27
3.	Identification et dosage des composants de l'excipient	28
4.	Essais d'innocuité	28
F.	ESSAIS DE STABILITÉ	28
1.	Substance(s) active(s)	28
2.	Produit fini	28
G.	AUTRES INFORMATIONS	29
TROISIÈME PARTIE:	ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ÉTUDE DES RÉSIDUS	29
A.	Essais d'innocuité	29
	CHAPITRE I: CONDUITE DES ESSAIS	29
1.	Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives	29
2.	Pharmacologie	30
2.1.	Pharmacodynamique	30
2.2.	Pharmacocinétique	30
3.	Toxicologie	30
3.1.	Toxicité par administration unique	31
3.2.	Toxicité par administration répétée	31
3.3.	Tolérance chez l'animal de destination	32
3.4.	Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement	32
3.4.1.	<i>Étude des effets au niveau de la reproduction</i>	32
3.4.2.	<i>Étude de la toxicité pour le développement</i>	32
3.5.	Génotoxicité	32
3.6.	Cancérogénité	33
3.7.	Dérogations	33
4.	Autres exigences	33
4.1.	Études particulières	33
4.2.	Propriétés microbiologiques des résidus	33
4.2.1.	<i>Effets éventuels sur la flore intestinale humaine</i>	33
4.2.2.	<i>Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires</i>	33
4.3.	Observations chez l'homme	33
4.4.	Développement d'une résistance	34
5.	Sécurité de l'utilisateur	34

	6.	Évaluation des risques pour l'environnement	34
	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	34
	6.2.	Évaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes	34
		CHAPITRE II: PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS	34
	B.	Étude des résidus	35
		CHAPITRE PREMIER: CONDUITE DES ESSAIS	35
	1.	Introduction	35
	2.	Métabolisme et cinétique des résidus	36
	2.1.	Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)	36
	2.2.	Déplétion des résidus	36
	3.	Méthode d'analyse des résidus	36
		CHAPITRE II: PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS	37
	1.	Identification du produit	37
QUATRIÈME PARTIE:		ESSAIS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES	38
		CHAPITRE PREMIER: EXIGENCES D'ORDRE PRÉCLINIQUE	38
	A.	Pharmacologie	38
	A.1.	Pharmacodynamique	38
	A.2.	Développement d'une résistance	38
	A.3.	Pharmacocinétique	38
	B.	Tolérance chez l'animal de destination	39
		CHAPITRE II: EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE	39
	1.	Principes généraux	39
	2.	Conduite des essais cliniques	40
		CHAPITRE III: RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS	40
	1.	Résultats des essais précliniques	40
	2.	Résultats des essais cliniques	41
TITRE II		EXIGENCES RELATIVES AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES	43
PREMIÈRE PARTIE:		RÉSUMÉ DU DOSSIER	43
	A.	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	43
	B.	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE	43
	C.	RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES	43

DEUXIÈME PARTIE:	DONNÉES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES/MICROBIOLOGIQUES (QUALITÉ)	44
	A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS	44
	1. Composition qualitative	44
	2. "Termes usuels"	44
	3. Composition quantitative	45
	4. Développement du produit	45
	B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION	45
	C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES	45
	1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées	46
	2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée	46
	2.1. Matières premières d'origine biologique	46
	2.2. Matières premières d'origine non biologique	47
	D. CONTRÔLES EN COURS DE FABRICATION	47
	E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI	48
	1. Caractéristiques générales du produit fini	48
	2. Identification de la ou des substances actives	48
	3. Titre ou teneur des lots	48
	4. Identification et dosage des adjuvants	48
	5. Identification et dosage des composants de l'excipient	48
	6. Essais d'innocuité	48
	7. Essais de stérilité et de pureté	48
	8. Humidité résiduelle	49
	9. Inactivation	49
	F. CONFORMITÉ DES LOTS	49
	G. ESSAIS DE STABILITÉ	49
	H. AUTRES INFORMATIONS	49
TROISIÈME PARTIE:	ESSAIS D'INNOCUITÉ	49
	A. INTRODUCTION ET EXIGENCES GÉNÉRALES	49
	B. ESSAIS DE LABORATOIRE	50
	1. Innocuité de l'administration d'une dose	50
	2. Innocuité de l'administration d'une surdose	50
	3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose	50
	4. Étude de la fonction reproductrice	51
	5. Examen des fonctions immunologiques	51
	6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants	51
	6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale	51
	6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné	51

6.3.	Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués	51
6.4.	Propriétés biologiques de la souche vaccinale	51
6.5.	Recombinaison ou réarrangement génomique des souches	51
7.	Sécurité de l'utilisateur	51
8.	Étude des résidus	52
9.	Interactions	52
C.	ÉTUDES SUR LE TERRAIN	52
D.	ÉVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT	52
E.	ÉVALUATION REQUISE POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS OU CONSISTANT EN DE TELS ORGANISMES	53
QUATRIÈME PARTIE:		
	ESSAIS D'EFFICACITÉ	53
	CHAPITRE I	53
1.	Principes généraux	53
2.	Conduite des essais	53
	CHAPITRE II	53
A.	Exigences générales	53
B.	Essais de laboratoire	54
C.	Études sur le terrain	54
CINQUIÈME PARTIE:		
	RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS	55
	A. INTRODUCTION	55
	B. ÉTUDES DE LABORATOIRE	55
	C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN	56
SIXIÈME PARTIE:		
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
TITRE III		
	EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	57
1.	Médicaments vétérinaires génériques	57
2.	Médicaments vétérinaires biologiques similaires	57
3.	Usage vétérinaire bien établi	58
4.	Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives	59
5.	Demandes avec consentement éclairé	59
6.	Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles	59
7.	Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché	59
TITRE IV		
	EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS	59
1.	MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES	60
2.	MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES VÉTÉRINAIRES	60

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 directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽⁷⁾ 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 ⁽⁸⁾, en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission.

⁽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.

⁽⁷⁾ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

⁽⁸⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

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 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.

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.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

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 de 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 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.

⁽¹⁾ JO L 11 du 14.1.1978, p. 18.

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.

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.

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 schématisée 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.

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.

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. Substance active

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. Produit fini

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. Substances d'origine biologique

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.

⁽¹⁾ JO L 226 du 22.9.1995, p. 1.

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.

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⁾ JO C 24 du 28.1.2004, p. 6.

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.

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 antioxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieur à la libération.

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.

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.

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 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.

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'éventuels 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 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,
- 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.

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'écartier tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvénient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;
- 3) 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.

⁽¹⁾ JO L 224 du 18.8.1990, p. 1.

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,
- 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.

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;
- 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.

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;
- 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 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 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,
- 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.

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 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 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 épizoologiques.
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.
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;
- 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 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,
- 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 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 a 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.

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 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.»
