



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Légifrance

Le service public de la diffusion du droit

Arrêté du 1er septembre 2009 fixant la nature et les modalités de présentation des informations administratives et de la documentation scientifique fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux articles R. 5141-16, R. 5141-18 et R. 5141-20 du code de la santé publique

NOR: SASP0920309A

Version consolidée au 15 août 2020

La ministre de la santé et des sports et le ministre de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche,
Vu la directive 2009/9/CE de la Commission du 10 février 2009 modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ;
Vu le code de la santé publique ;
Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 24 août 2009,
Arrêtent :

Article 1

Le dossier joint aux demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionné aux articles R. 5141-16, R. 5141-18 et R. 5141-20 du code de la santé publique pour un médicament vétérinaire est établi selon les dispositions figurant à l'annexe du présent arrêté.

Article 2

Ces dossiers sont présentés conformément aux instructions formulées dans l'« Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires dans les Etats membres de la Communauté européenne » publié par la Commission européenne dans la réglementation des médicaments dans l'Union européenne (volume 6B).

Article 3

L'arrêté du 6 mai 2008 fixant la nature et les modalités de présentation des informations administratives et de la documentation scientifique fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux articles R. 5141-16, R. 5141-18 et R. 5141-20 du code de la santé publique est abrogé.

Article 4

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

► Annexe



Modifié par Arrêté du 20 avril 2012 - art. 2

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

INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Les renseignements et les documents qui sont joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu des articles L. 5141-5, R. 5141-16, R. 5141-18 et R. 5141-20 du code de la santé publique ou des articles 12 à 13 quinquies de la directive sont établis 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 6B, 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, 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 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 l'article L. 5142-3 du code de la santé publique et de la décision du 22 septembre 2008 de la directrice générale de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires ou de la directive 91/412/ CEE de la Commission 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, est 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 non cliniques, à savoir pharmacologiques, toxicologiques ainsi que les analyses de résidus et les essais d'innocuité, et les essais cliniques sont effectués en conformité avec les principes des bonnes pratiques applicables à chaque domaine d'activité.
Pour les essais non cliniques, les essais sont exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire prévues par l'arrêté du 28 janvier 2005 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments vétérinaires et à leurs modalités d'inspection et de vérification ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect ou de la directive 2004/10/ CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.
7. Toutes les expériences sur des animaux sont conduites dans le respect des dispositions relatives à l'expérimentation animale de la sous-section 3 de la section 5 du chapitre 4 du titre 1er du livre II du code rural et les arrêtés du 19 avril 1988 fixant les conditions d'attribution de l'autorisation de pratiquer des expériences sur les animaux et fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale, l'arrêté du 8 juillet 1998 fixant les conditions d'autorisation de fonctionnement des animaleries de certaines unités de recherche, de développement et d'enseignement en matière d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles ou la directive 86/609/ CEE du Conseil du 24 novembre 1986, modifiée par la directive 2003/65/ CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juillet 2003, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.
8. Aux fins du suivi de l'évaluation des risques et des bénéfices, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information relative à la pharmacovigilance sont communiquées à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification des données du dossier est soumise à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, conformément aux exigences des articles R. 5141-35 et suivants du code de la santé publique et du règlement de la Commission (CE) n° 1234/2008 du 24 novembre 2008, en ce qui concerne les médicaments vétérinaires autorisés tels qu'ils sont définis à l'article 1er de ce règlement.
9. Dans le cas des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires préconisés pour des espèces animales ou pour des indications représentant des créneaux de marché 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 Ier décrit les exigences applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

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

Le titre III décrit des 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.

Les références à la directive dans la présente annexe renvoient à la directive 2001/82/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires modifiée.

TITRE Ier

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 des titres III et IV.

PREMIÈRE PARTIE

RÉSUMÉ DU DOSSIER

A. — RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

1. Renseignements généraux

Le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives qu'il contient, par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration ainsi que par une description de la présentation finale du médicament, y compris le conditionnement extérieur, l'étiquetage et la notice. 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, du contrôle de la qualité et de la libération des lots (y compris les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document attestant que les fabricants concernés comme définis à l'article L. 5142-2 du code de la santé publique ou à l'article 44 de la directive sont autorisés à produire les médicaments vétérinaires concernés comme définis à l'article L. 5142-2 du code de la santé publique ou à l'article 44 de

la directive 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 R. 5141-15 ou l'article 14 de la directive tels qu'approuvés par les Etats membres, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée ou refusée.

Le demandeur précise le nombre et le titre des volumes de documentation soumis à l'appui de la demande et mentionne, le cas échéant, la nature des échantillons fournis.

2. Renseignements relatifs à la pharmacovigilance

Le demandeur présente le système de pharmacovigilance du médicament vétérinaire concerné ou de l'entreprise responsable de la mise sur le marché.

La description du système de pharmacovigilance donne un aperçu de l'organisation générale adoptée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en matière de personnel, d'outils de collecte et de stockage des données, de système de gestion de la qualité appliqué à ce domaine et de recours à la sous-traitance. Elle précise l'implantation géographique des sites concourant à ce système dans l'Union européenne et, éventuellement, celle des sous-traitants ainsi que les relations contractuelles entre le titulaire et les sous-traitants.

Les renseignements fournis au titre de la pharmacovigilance sont établis et présentés conformément au volume 9B publié dans la Réglementation des médicaments dans l'Union européenne (Guidelines of pharmacovigilance for veterinary medicinal products for veterinary use).

2.1. Informations relatives à la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire

Cette rubrique comporte :

- le nom, le prénom et les coordonnées de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire ;
- un résumé de son curriculum vitae ;
- un résumé de sa fiche de fonction ou fiche de poste ;
- la description de la procédure de suppléance en cas d'absence de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire ;
- une attestation signée, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire, certifiant la disponibilité de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire et la mise à sa disposition des moyens nécessaires pour le recueil et la notification de tout effet indésirable survenant soit dans l'Union européenne, soit dans un pays tiers.

2.2. Informations relatives à l'organisation

Des schémas sont fournis pour présenter de manière synthétique :

- l'organisation du système de pharmacovigilance du titulaire d'autorisation de mise sur le marché avec le positionnement de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire dans l'organigramme général du titulaire et, le cas échéant, les différents sites où ont lieu des opérations de pharmacovigilance vétérinaire ;
- le circuit des déclarations de toute origine (du déclarant à la transmission aux autorités).

Dans le cas de recours à des sous-traitants, les informations correspondantes sont indiquées au point 2.5.

2.3. Informations relatives aux procédures

Les opérations ou activités de pharmacovigilance font l'objet de procédures, d'instructions de travail. Le demandeur en fournit une liste, les procédures écrites étant disponibles, sur demande, sous quarante-huit heures.

Les domaines couverts pas les documents concernent notamment :

- les activités de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire, sa suppléance ;
- le recueil, le traitement (des données) ;
- le suivi des déclarations ;
- la détection de doublons ;
- le suivi de la transmission des cas graves dans un délai de quinze jours ;
- la soumission électronique des déclarations ;
- les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité ;
- les activités de la pharmacovigilance applicables à tous les médicaments ;
- le signal de détection et la veille ;
- l'évaluation du rapport bénéfices-risques ;
- l'information des autorités compétentes et des professionnels de la santé de tout changement du rapport bénéfices-risques des médicaments vétérinaires, etc. ;
- l'interaction entre le profil de sécurité des médicaments vétérinaires et les défauts qualité ;
- les réponses aux demandes d'information provenant des autorités compétentes ;
- la gestion de la situation de crise ;
- l'administration et l'utilisation de bases de données ou d'autres systèmes d'enregistrement ;
- l'audit interne du système de pharmacovigilance ;
- la formation ;
- l'archivage.

2.4. Informations relatives aux bases de données

Cette rubrique comprend une liste des bases de données dédiées à la collecte des déclarations de pharmacovigilance avec leur brève description fonctionnelle, en précisant la localisation de la base centralisée de données.

Cette dernière couvre, notamment, les opérations suivantes : le recueil, le suivi, le traitement de renseignements de sécurité reçus d'origines différentes, l'élaboration de rapports périodiques actualisés de sécurité, la détection de signaux, la codification des signes cliniques, la veille et le tri des effets indésirables, la fonctionnalité à générer des fichiers compatibles avec la soumission électronique des déclarations d'effets indésirables pour les autorités nationales compétentes, etc.

2.5. Informations relatives aux sous-traitants

Les principaux contrats de sous-traitance pour la conduite des diverses activités de la pharmacovigilance, la nature des accords conclus entre le titulaire d'autorisation de mise sur le marché et les structures de commercialisation et leurs responsabilités respectives pour les activités de pharmacovigilance sont décrits.

En cas de sous-traitance spécifique liée à un médicament vétérinaire, ils sont résumés dans un addenda spécifique au médicament vétérinaire.

2.6. Informations relatives à la formation

Une brève description de l'organisation de la formation dispensée au personnel en charge de la pharmacovigilance est donnée. Les structures responsables de la mise à jour des dossiers du personnel, du suivi des formations, des curriculum

vitae, des fiches de poste et de fonction sont nommées.

2.7. Informations relatives à la documentation

Les principaux sites où sont conservés les différents types de documentation relative à la pharmacovigilance sont décrits.

2.8. Informations relatives à l'assurance qualité

Le système d'assurance qualité du titulaire d'autorisation de mise sur le marché est décrit en spécifiant l'organisation des activités, les responsabilités pour les opérations de pharmacovigilance, pour la documentation et pour mener les actions correctives et préventives.

Les responsabilités pour l'audit du système de pharmacovigilance, y compris des sous-traitants, sont aussi précisées.

B. — RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article R. 5141-15 du code de la santé publique ou à l'article 14 de la directive.

Il y a lieu de fournir une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et du conditionnement extérieur, conformément aux articles R. 5141-73 à R. 5141-75 du code de la santé publique ou au titre V de la directive, ainsi qu'une notice lorsqu'elle est exigée selon l'article R. 5141-76 du code de la santé publique ou l'article 61 de la directive.

C. — RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES

Conformément au 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou au paragraphe 3 de l'article 12 de la directive, il convient de fournir des résumés critiques et détaillés concernant les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité, de l'étude des résidus, des essais précliniques, des essais cliniques ainsi que des essais permettant d'évaluer 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 des 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 comportent des références précises aux informations figurant dans la documentation principale.

Les résumés détaillés et critiques sont signés, 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 sont précisés.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché limités, lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences en vigueur, il est possible, pour remplacer le résumé concernant la documentation relative à la substance active ou au produit, d'utiliser le résumé global de la qualité prévu par l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique. Le format utilisé pour cette partie du dossier peut être celui du dossier technique commun (ou DTC).

DEUXIÈME PARTIE

DONNÉES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITÉ)

Principes et exigences de base

Les renseignements et documents relatifs aux essais pharmaceutiques qui sont joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu du 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou au premier tiret du point j du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive 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, de la pharmacopée d'un Etat 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 en vigueur. Les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'essai sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire est complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat 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.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences en vigueur, les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques/ microbiologiques prévues par l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique peuvent remplacer la documentation relative à la substance active ou au produit fini. Le format utilisé pour cette partie du dossier peut être celui du dossier technique commun (ou DTC).

A. — COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

1. Composition qualitative

Par composition qualitative de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :
— de la ou des substances actives ;

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

Ces indications sont complétées par tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, le conditionnement extérieur 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 au 3° de l'article R. 5141-14 du code de la santé publique ou au point c du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive :

- pour les composants figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée d'un Etat membre, 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 2009/35/ CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration et l'annexe I de la directive 94/36/ CE.

3. Composition quantitative

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

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les substances qui ne peuvent être définies chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant prioritairement 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 conditionnement primaire 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, pour la première fois, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'un des Etats membres, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments vétérinaires autorisés dans les Etats 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 du conditionnement extérieur le cas échéant, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du produit fini sont expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification sont 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 du 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou du point d du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante de la nature des opérations mises en œuvre.

A 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 étant 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 nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini de par les autres éléments du dossier ;
- 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 conditionnement primaire, y compris son dispositif de fermeture, tels qu'ils sont visés à la section A, point 1, ci-dessus.

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 sont 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 de 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 à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail par le fabricant de la substance active. Ces informations sont adressées dans un document présenté selon les recommandations décrites dans la note explicative européenne Guideline on Active Substance Master File Procedure (ASMF). Ce document comprend :

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

Dans ce cas, le fabricant fournit au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire. Le fabricant s'engage 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 à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; ces documents et renseignements sont également fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie de l'ASMF qui lui est accessible. En outre, lorsqu'un certificat de conformité pour la substance active n'est pas disponible, il y a lieu de fournir des informations sur le mode de fabrication, sur le contrôle de la qualité et sur les impuretés, accompagnées d'une démonstration de la structure moléculaire :

1. Les informations relatives au procédé de fabrication incluant une description du procédé de fabrication de la substance active qui constitue l'engagement du demandeur sur 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 mentionnant les essais (y compris les critères d'acceptation) réalisés à chaque étape critique et comprenant 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 indiquant 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 d'un Etat membre est suffisante pour l'application des dispositions du 7° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou du point i du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive. 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 d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail peut 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.

Elle en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournit aux autorités de cette pharmacopée les renseignements concernant l'insuffisance éventuelle 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 Etat membre, cette monographie peut être utilisée.

Lorsqu'une substance active n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée d'un Etat 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 démontrant l'aptitude de la monographie au contrôle approprié de 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 ci-dessus, complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;

- b) La définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne, 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 est suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets ;
- c) Les moyens d'identification éventuellement 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 en routine ;
- d) Les essais de pureté 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, décrites et les méthodes validées, le cas échéant ;
- f) En ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, en distinguant 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 Etat 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 est 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 satisfont aux exigences de la directive 2009/35/ CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration, à l'exception de certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers insecticides et les marques auriculaires, pour lesquels 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 modifiée. 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 conditionnement primaire

1.3.1. Substance active

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du conditionnement primaire 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 conditionnement primaire 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 pharmaceutique.

Les matériaux de conditionnement 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 Etat 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 est attestée.

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

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

Pour les nouveaux matériaux de conditionnement 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 performance sont présentées pour tout dispositif de dosage ou d'administration fourni avec le médicament vétérinaire.

1.4. Substances d'origine biologique

Lorsque des matières premières 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 sont décrits et documentés.

La description des matières premières couvre 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 est démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà. Il y a lieu de rechercher la présence d'agents étrangers dans le matériel souche, les banques cellulaires, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, dans les matières de départ dont ils sont dérivés.

Lorsque des matières premières d'origine animale ou humaine sont utilisées, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes sont 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 ; cette élimination ou inactivation est validée.

Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques de cellules, 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'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 est 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 sont 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, de la pharmacopée d'un Etat 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 Etat membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répond aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il est contrôlé conformément à ces monographies.

1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques, sur les caractéristiques organoleptiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH et l'indice de réfraction. Pour chacune de ces caractéristiques, des normes et limites sont 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 d'un Etat membre ; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par ces 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 l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail l'estime nécessaire.

2. Identification et dosage de la ou des substances actives

L'identification et le dosage de la ou des substances actives sont 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 l'issue 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, nécessite 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 de ces substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail de 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 est possible, un tel essai comprend 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 ci-dessus 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, la caractérisation et/ ou le 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 limites supérieure et inférieure 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 supérieure tout antioxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques ; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieure 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 de recherche 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, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini, 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.

La date de recontrôle et les conditions de conservation définies sont 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 sont fournis.

Toutefois, lorsqu'il existe un certificat de conformité pour la substance active du producteur proposé et que ce certificat prévoit une date de recontrôle et les conditions de conservation, les données sur la stabilité de la substance active provenant de ce producteur 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 l'issue 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 est 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 conditionnements primaires contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après une première ouverture est justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation.

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

Les conclusions comportent 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 conditionnement primaire 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 des essais de stabilité 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, il convient de présenter des informations concernant les taux et les modalités d'incorporation, l'homogénéité, la compatibilité et la stabilité des aliments médicamenteux, ainsi que la durée de conservation proposée. Il est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux fabriqués à partir de prémélanges, conformément au mode d'emploi préconisé.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS D'INNOCUITÉ ET ÉTUDE DES RÉSIDUS

Les renseignements et documents relatifs aux essais d'innocuité et l'étude des résidus qui sont joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu du 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou des deuxième et quatrième tirets, point j, paragraphe 3, de l'article 12 de la directive sont présentés conformément aux exigences indiquées ci-après.

A. — ESSAIS D'INNOCUITÉ

Chapitre Ier

Conduite des essais

La documentation sur l'innocuité met en évidence :

- 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 ;
- Les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire ou de la substance active présents dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle de denrées alimentaires ;
- 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 ;
- 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 sont

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 initial si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il est 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 sont incluses dans la quatrième partie.

Par ailleurs, les études pharmacologiques peuvent également participer à la compréhension 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, sont pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. C'est pourquoi la documentation relative à l'innocuité est toujours 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 sont 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 Ier, section A. 2, ci-après), 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 est conforme aux lignes directrices en vigueur 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 sont menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé. Lorsque des études du produit formulé sont nécessaires, cela est précisé ci-après.

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 renseignent 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 sont 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 sont 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 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 tient compte des conditions d'utilisation clinique proposées.

L'expérimentateur justifie 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) sont 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 justifie 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 est administrée par voie orale.

L'expérimentateur indique clairement les raisons du choix du mode et de la fréquence des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée est normalement 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 du présent arrêté ou de la directive, les essais par administration répétée peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où des essais de toxicité ont 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 Ier, section B, ci-après. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et races concernées sont identifiées. Toute altération physiologique imprévue fait également 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. Etude des effets à un 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 est 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 est normalement choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs.

Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

3.4.2. Etude 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 sont 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. Sont considérés comme effets indésirables : 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 est pratiquée chez le rat. Selon les résultats, il pourrait se révéler nécessaire de mener une étude sur une seconde espèce, conformément aux lignes directrices en vigueur.

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 est 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 sont 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 est normalement menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices en vigueur. 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 se fonde sur les résultats des études de génotoxicité, sur les rapports structure-activité et sur 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 est 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 ;
- ou 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 sont susceptibles de passer dans des denrées alimentaires provenant de l'animal traité.

4. Autres exigences

4.1. Etudes 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'analyse des résultats tiennent compte de l'état des connaissances scientifiques et des lignes directrices en vigueur.

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 en vigueur.

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 comporte 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 liée à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire sont proposées.

La résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit est traitée conformément aux prescriptions de la quatrième partie ci-après. 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. Evaluation 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 recherche également toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Cette évaluation est normalement 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 en vigueur. 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 en vigueur. A cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'importance de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physico-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 le présent arrêté.

Chapitre II

Présentation des renseignements et documents

Le dossier des expérimentations sur la sécurité comprend 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) peut apporter à l'évaluation globale des risques.

Chaque rapport d'étude comprend :

- 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 Ier

Conduite des essais

1. Introduction

Aux fins de la présente annexe, les définitions formulées dans le règlement n° 470/2009/ CE du Parlement européen et du Conseil 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 ou 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 met en évidence :

1. Dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus des médicaments vétérinaires ou de leurs métabolites persistent dans les tissus des animaux traités destinés à la consommation humaine ou bien dans le lait, les œufs ou le miel qui en proviennent.
2. Qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou tout 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.

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, présentées dans la quatrième partie. Il n'est pas nécessaire de fournir 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 est 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 fait 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 l'organisme de l'animal de destination est 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 est étudiée.

Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination sont décrites. Les principaux métabolites sont 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 est 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 sont 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 sont 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 est apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

La méthode d'analyse est 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 font l'objet d'une description 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.

2. Dossier de l'étude des résidus

Le dossier de l'étude des résidus comporte :

- 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.

3. Rapports d'étude

Chaque rapport d'étude comprend :

- 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 relatifs aux essais précliniques et cliniques qui sont joints aux demandes d'autorisation de mise sur le marché en vertu du 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou du troisième tiret du point j du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Chapitre Ier

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 sont 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 est démontrée et est 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 sont 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, sont décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur démontre leur validité. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique est fournie.

Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets due à une administration réitérée est également étudiée.

Les associations fixes de substances peuvent provenir soit de données 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 est 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 sont 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 de la concentration 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 entre 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 du présent arrêté ou de la 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 la tolérance 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 comprend 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 ses contre-indications, en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe de l'animal et en fonction des modalités d'emploi et des effets indésirables éventuels de ce médicament vétérinaire.

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

Sauf justification, les essais cliniques sont conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés).

Les données d'efficacité obtenues sont comparées avec celles concernant les espèces cibles ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union européenne 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, sont indiqués.

Sauf justification, il y a lieu d'utiliser des principes statistiques établis pour la conception du protocole, pour l'analyse et pour 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. A la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptiques, nutritionnelles, hygiéniques et technologiques) ;
3. A la valeur alimentaire et à la croissance des animaux de l'espèce de destination ;
4. A l'état de santé général des animaux de l'espèce de destination.

2. Conduite des essais cliniques

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

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

Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire ou détenteur des animaux utilisés pour l'essai est donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal reçoit en particulier 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, est jointe à la documentation de l'essai.

A moins que l'essai sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions relatives à l'étiquetage des médicaments soumis à des essais cliniques vétérinaires s'appliquent.

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 chez l'animal de destination ;
- e) Des essais concernant l'étude du développement de résistance.

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

En outre, toutes les études précliniques comprennent 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 lignée 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 est fournie.

2. Résultats des essais cliniques

Tous les renseignements sont 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 ou détenteur 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 lignée, l'âge, le poids et le sexe de l'animal ainsi que 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) Description 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 est 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 est fournie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire prend toutes les dispositions nécessaires pour garantir la conservation des documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis pendant au moins cinq ans après la suspension ou l'arrêt de l'exploitation de l'autorisation.

Les observations cliniques sont 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 lignée, âge et sexe de l'animal ;
- 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 ;
 - ou ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans l'Union européenne 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.

Enfin, l'investigateur fait ressortir des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournit 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'investigateur fait également ressortir 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 aux titres III et IV et dans les lignes directrices applicables.

PREMIÈRE PARTIE

RÉSUMÉ DU DOSSIER

A. — RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

1. Renseignements généraux

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 le conditionnement extérieur, l'étiquetage et la notice. Les solvants peuvent être conditionnés avec les flacons de vaccin ou séparément. Il y a lieu d'inclure dans le dossier les informations concernant les solvants 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 solvants 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 sont 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 ou les fabricants de la ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur précise le nombre et les titres des volumes de documentation fournis à l'appui de la demande et mentionne, 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 (s) fabricant (s) sont autorisés à produire des médicaments vétérinaires immunologiques, conformément à l'article L. 5142-2 ou à l'article 44 de la directive. 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.

2. Renseignements relatifs à la pharmacovigilance

Le demandeur présente le système de pharmacovigilance du médicament vétérinaire concerné ou de l'entreprise responsable de la mise sur le marché.

La description du système de pharmacovigilance donne un aperçu de l'organisation générale adoptée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en matière de personnel, d'outils de collecte et de stockage des données, de système de gestion de la qualité appliqué à ce domaine et de recours à la sous-traitance. Elle précise l'implantation géographique des sites concourant à ce système dans l'Union européenne et, éventuellement, celle des sous-traitants ainsi que les relations contractuelles entre le titulaire et les sous-traitants.

Les renseignements fournis au titre de la pharmacovigilance sont établis et présentés conformément au volume 9B publié dans la Réglementation des médicaments dans l'Union européenne (Guidelines of pharmacovigilance for veterinary medicinal products for veterinary use).

2.1. Informations relatives à la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire

Cette rubrique comporte :

- le nom, le prénom et les coordonnées de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire ;
- un résumé de son curriculum vitae ;
- un résumé de sa fiche de fonction ou fiche de poste ;
- la description de la procédure de suppléance en cas d'absence de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire ;
- une attestation, signée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire, certifiant la disponibilité de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire et la mise à sa disposition des moyens nécessaires pour le recueil et la notification de tout effet indésirable survenant soit dans l'Union européenne, soit dans un pays tiers.

2.2. Informations relatives à l'organisation

Des schémas sont fournis pour présenter de manière synthétique :

- l'organisation du système de pharmacovigilance du titulaire d'autorisation de mise sur le marché avec le positionnement de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire dans l'organigramme général du titulaire et, le cas échéant, les différents sites où ont lieu des opérations de pharmacovigilance vétérinaire ;
- le circuit des déclarations de toute origine (du déclarant à la transmission aux autorités).

Dans le cas de recours à des sous-traitants, les informations correspondantes sont indiquées au point 2-5.

2.3. Informations relatives aux procédures

Les opérations ou activités de pharmacovigilance font l'objet de procédures, d'instructions de travail. Le demandeur en fournit une liste, les procédures écrites étant disponibles, sur demande, sous quarante-huit heures.

Les domaines couverts par les documents concernent notamment :

- les activités de la personne chargée de la pharmacovigilance vétérinaire, sa suppléance ;
- le recueil, le traitement (des données) ;
- le suivi des déclarations ;
- la détection de doublons ;
- le suivi de la transmission des cas graves dans un délai de quinze jours ;
- la soumission électronique des déclarations ;
- les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité ;
- les activités de la pharmacovigilance applicables à tous les médicaments ;
- le signal de détection et la veille ;
- l'évaluation du rapport bénéfices-risques ;
- l'information des autorités compétentes et des professionnels de la santé de tout changement du rapport bénéfices-risques des médicaments vétérinaires, etc ;
- l'interaction entre le profil de sécurité des médicaments vétérinaires et les défauts qualité ;
- les réponses aux demandes d'information provenant des autorités compétentes ;
- la gestion de la situation de crise ;
- l'administration et l'utilisation de bases de données ou d'autres systèmes d'enregistrement ;
- l'audit interne du système de pharmacovigilance ;

- la formation ;
- l'archivage.

2.4. Informations relatives aux bases de données

Cette rubrique comprend une liste des bases de données dédiées à la collecte des déclarations de pharmacovigilance avec leur brève description fonctionnelle, en précisant la localisation de la base centralisée de données.

Cette dernière couvre, notamment, les opérations suivantes : le recueil, le suivi, le traitement de renseignements de sécurité reçus d'origines différentes, l'élaboration de rapports périodiques actualisés de sécurité, la détection de signaux, la codification des signes cliniques, la veille et le tri des effets indésirables, la fonctionnalité à générer des fichiers compatibles avec la soumission électronique des déclarations d'effets indésirables pour les autorités nationales compétentes, etc.

2.5. Informations relatives aux sous-traitants

Les principaux contrats de sous-traitance pour la conduite des diverses activités de la pharmacovigilance, la nature des accords conclus entre le titulaire d'autorisation de mise sur le marché et les structures de commercialisation et leurs responsabilités respectives pour les activités de pharmacovigilance sont décrits.

En cas de sous-traitance spécifique liée à un médicament vétérinaire, ils sont résumés dans un addenda spécifique au médicament vétérinaire.

2.6. Informations relatives à la formation

Une brève description de l'organisation de la formation dispensée au personnel en charge de la pharmacovigilance est donnée. Les structures responsables de la mise à jour des dossiers du personnel, du suivi des formations, des curriculum vitae, des fiches de poste et de fonction sont nommées.

2.7. Informations relatives à la documentation

Les principaux sites où sont conservés les différents types de documentation relative à la pharmacovigilance sont décrits.

2.8. Informations relatives à l'assurance qualité

Le système d'assurance qualité du titulaire d'autorisation de mise sur le marché est décrit en spécifiant l'organisation des activités, les responsabilités pour les opérations de pharmacovigilance, pour la documentation et pour mener les actions correctives et préventives.

Les responsabilités pour l'audit du système de pharmacovigilance, y compris des sous-traitants, sont aussi précisées.

B. — RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article R. 5141-15 du code de la santé publique ou à l'article 14 de la directive.

Il y a lieu de fournir une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et de conditionnement extérieur, conformément aux articles R. 5141-73 à R. 5141-75 du code de la santé publique ou au titre V de la directive, ainsi qu'une notice lorsqu'elle est exigée selon l'article R. 5141-76 du même code ou l'article 61 de la directive. En outre, il incombe au demandeur de fournir un ou plusieurs spécimens de la ou des présentations finales du médicament vétérinaire, en français ou, le cas échéant, dans une ou plusieurs autres langues officielles de l'Union européenne.

C. — RÉSUMÉS DÉTAILLÉS ET CRITIQUES

Chaque résumé détaillé et critique visé au 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou au second alinéa du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive 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 des essais effectués et des références bibliographiques exactes.

Toutes les données importantes sont 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 comportent des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation principale.

Les résumés détaillés et critiques sont signés, 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 sont 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 sont validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire est complétée par le mode de fabrication.

Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat 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 d'autres 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 conditionnement primaire et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique est 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 au 3° de l'article R. 5141-14 du code de la santé publique ou au point c du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive :

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée d'un Etat membre, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à cette 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 sont 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 2009/35/ CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration et l'annexe I de la directive 94/36/ CE est mentionnée.

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 sont 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 conditionnement primaire est expliqué. Cette explication est justifiée par des données scientifiques relatives au développement du produit. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification sont indiqués.

B. — DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation, en vertu du 2° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou du point d du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A 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 qu'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 Etat 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 d'un Etat membre est suffisante pour l'application des dispositions du 7° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou du point i du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.

Les matières colorantes satisfont, dans tous les cas, aux exigences de la directive 2009/35/ CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative aux matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration. Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première sont 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 Etat membre ne suffiraient 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 sont informées de l'insuffisance alléguée.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée ; dans ce cas, le demandeur présente 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 les contrôles réalisés sont 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 repose, si possible, sur un système de lot de semences et sur des banques de cellules définies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs sont indiqués et des mélanges définis de matières premières sont utilisés. L'origine, notamment la région géographique, et l'historique des matières premières sont décrits et documentés.

Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements sont suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou des 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 délévés, 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 de cellules et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, est soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents étrangers sont recherchées.

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

- 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 est écarté ou n'est utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination ou l'inactivation des agents contaminants. Cette élimination ou inactivation est démontrée.

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

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence. Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques de cellules, 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 vétérinaires, 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 sont, le cas échéant, fournis à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail pour permettre des essais de contrôle.

2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique font 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, complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;
- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'une monographie 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 sont 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 sont 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 d'un Etat membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répond aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il est contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché contient 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 est indiquée. Les limites à la libération sont indiquées.

Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne sont utilisées. Si d'autres préparations et d'autres 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 sont définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2. Identification de la ou des substances actives

A chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique est 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 sont 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 font obligatoirement l'objet d'un essai limites inférieure et supérieure. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieure.

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 des 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 sont 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 sont déterminants pour attester la conformité à 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 est contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

9. Inactivation

Pour les vaccins inactivés, l'inactivation est vérifiée dans le conditionnement primaire 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 les documents joints à la demande d'autorisation en vertu des 5° et 7° de l'article R. 5141-16 du code de la santé publique ou des points f et i du paragraphe 3 de l'article 12 de la directive 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 sont toujours des études en temps réel ; elles portent, en outre, sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les conditionnements primaires définitifs ; ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique.

Les conclusions contiennent 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 de boisson, 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 est justifiée.

L'efficacité de tout système de conservation utilisé est 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 font apparaître les risques éventuels associés au médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal : ces risques sont 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 sont pratiquées sur l'espèce de destination. La dose utilisée correspond 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 B1 et B2 correspond 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 correspond à la quantité recommandée et dont la teneur en antigènes est la plus élevée, sauf justification.

La documentation sur l'innocuité est 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 est 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 pratiquée l'injection sont, le cas échéant, effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, sont consignés.

Les animaux sont maintenus en observation et sont soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examen 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 sont soumis à des essais de surdosage.

Une surdose de médicament vétérinaire immunologique est 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 sont 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, sont consignés.

Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été pratiquée l'injection sont, le cas échéant, effectuées après la mort de l'animal si cela n'a pas été fait conformément 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 sont 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, sont consignés.

4. Etude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice est 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 est 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 est 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 l'organisme de l'animal vacciné

La présence de la souche vaccinale est, selon le cas, 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 réplication 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 et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études prennent tout particulièrement 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 le lot de semence primaire. Si le lot de semence primaire n'est pas disponible en quantité suffisante, il convient d'étudier un lot de semence de travail correspondant au nombre de passages le plus faible. Le recours à un nombre de passages différent est justifié. La vaccination initiale est 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 de façon adéquate, il convient de réaliser autant de passages que possible 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 est 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.

8. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques. Toutefois, lorsque des adjuvants 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 sont, le cas échéant, étudiés.

Un temps d'attente est proposé, dont le bien-fondé est 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 est 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 sont 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 est normalement 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 en vigueur. 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 les excréments ;
- l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour l'homme est évalué.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur procède 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 sont effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

QUATRIÈME PARTIE

ESSAIS D'EFFICACITÉ

Chapitre Ier

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 sont 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 sont effectués conformément à un protocole détaillé qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole est consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais fait l'objet d'un contrôle vétérinaire et est 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 sont menés conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques.

Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire ou du détenteur des animaux utilisés pour l'essai est donné par écrit et documenté. Le propriétaire ou détenteur de l'animal reçoit notamment 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 ou détenteur de l'animal, est jointe à la documentation de l'essai.

A moins que l'essai sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions relatives à l'étiquetage des médicaments soumis à des essais cliniques vétérinaires s'appliquent.

Chapitre II

A. — EXIGENCES GÉNÉRALES

1. Le choix des antigènes ou des souches vaccinales est justifié par des données épizoologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire sont 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 sont décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais contrôlés, pratiqués à la demande de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. L'investigateur démontre la validité de toutes les méthodes utilisées.

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

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique est 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 est appréciée d'une manière appropriée. Sauf justification, le commencement et la durée de l'immunité sont établis et étayés par des essais.
4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques à valences multiples et combinées, l'efficacité de chacun des composants est 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 correspond à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'efficacité est 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 est 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 indique 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 est en principe 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 naturelles d'infection. 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 est 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 sont 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 comprend 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 contient un examen objectif de tous les résultats obtenus et aboutit 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 est 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 lignée 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 justification 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 soumis à l'essai ou un autre médicament autorisé dans l'Union européenne.
6. Tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données sont suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes sont présentées sous forme de tableaux. A 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 soumis 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 sont suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif. Ils comprennent les éléments suivants :

1. Un résumé.
2. Le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'investigateur 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 ou du détenteur 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 lignée, 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 sont 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 sont 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 font l'objet d'une liste détaillée et des copies sont fournies.

TITRE III

EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPÉCIFIQUES

D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1. Médicaments vétérinaires génériques

Les demandes fondées sur le 1^o de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique (médicament vétérinaire générique tel que défini au 8^o de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique) ou sur l'article 13 de la directive contiennent les données décrites aux première et deuxième parties du titre Ier 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 au paragraphe 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 sont 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 en vigueur ;
- 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 sont 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 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 ou de sa classe thérapeutique est discutée dans les résumés détaillés non cliniques-cliniques et démontrée par la littérature publiée 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 au 3^o de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique ou au paragraphe 4 de l'article 13 de la directive, lorsqu'un médicament vétérinaire biologique, 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 se limitent pas 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 :

- la nature et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres études d'innocuité, et des études cliniques appropriées) déterminées au cas par cas, conformément aux lignes directrices scientifiques correspondantes ;
- les études nécessaires en raison de la diversité des médicaments vétérinaires biologiques, déterminées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et 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 sont traités dans une ligne directrice qui sera adoptée par l'Agence européenne des médicaments, 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 sont 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 tel que mentionné au 1^o de l'article R. 5141-18 du code de la santé publique ou visé à l'article 13 bis de la directive et présentant 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 Ier de la présente annexe.

Pour les troisième et quatrième parties, une bibliographie scientifique détaillée couvre 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 l'Union européenne.

3.2. La documentation soumise par le demandeur couvre 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 comprend une revue de la littérature correspondante ou y fait référence, et tient compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et de la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques, en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives.

Tous les documents, tant favorables que défavorables, sont 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 issues d'autres sources probantes (études de postcommercialisation, études épidémiologiques, etc.), et non pas uniquement les données relatives aux essais et aux 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 ou l'efficacité expliquent la pertinence de toutes les données fournies qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il est jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché à été faite en dépit des différences existantes.

3.5. L'expérience de 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 le 2^o de l'article R. 5141-18 du code de la santé publique ou sur l'article 13 ter de la directive, 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 chaque substance prise isolément dans la demande relative à une association fixe. La présentation de données sur chaque substance active prise isolément, 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 substances résultant de cette association.

5. Demandes avec consentement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Les demandes fondées sur le 4^o de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique ou sur l'article 13 quater de la directive incluent les données décrites à la première partie du titre Ier de la présente annexe, et le document attestant de la mise à disposition des données des parties 2,3 et 4 par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence. 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

6.1. Dispositions générales

Une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques faites au demandeur de présenter des éléments particuliers, concernant notamment la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, lorsqu'en application des 6^o et 9^o de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique ou conformément au

paragraphe 3 de l'article 26 de la directive le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des données complètes sur la quantification de la substance active au niveau du produit fini, sur l'efficacité et sur la sécurité dans des conditions normales d'utilisation.

Les exigences essentielles applicables à toutes les demandes visées dans le présent paragraphe (dans le domaine de la sécurité ou de l'efficacité) sont précisées au cas par cas par le directeur de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail sur la base des recommandations formulées par des lignes directrices.

6.2. Médicaments immunologiques

Sans préjudice des dispositions ci-dessus, les données à fournir pour un médicament immunologique sont les suivantes :

En ce qui concerne la deuxième partie :

- la composition qualitative et quantitative du médicament immunologique incluant les excipients, en précisant si le principe actif est vivant ou non, et si le produit contient un adjuvant ;
- les nom et adresse des établissements qui réalisent les opérations de fabrication et d'importation si le fabricant est dans un pays tiers. Pour les établissements situés à l'étranger, le cas échéant, les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication ;
- une description sommaire du processus de fabrication ;
- la liste des contrôles vis-à-vis d'éventuels agents contaminants (agents recherchés : viraux, bactériens, fongiques, mycoplasmatiques, éventuellement parasitaires, et mention des techniques utilisées) menés sur toutes les matières premières d'origine biologique et les normes d'acceptabilité correspondantes, accompagnée des certificats d'analyse correspondants ;
- une description des contrôles d'innocuité et d'activité menés sur le produit fini et les normes d'acceptabilité correspondantes, accompagnée d'une attestation du fabricant certifiant que les contrôles respectent les normes fixées. En particulier, le fabricant compare la conformité du produit immunologique à la monographie de la Pharmacopée européenne, le cas échéant, et éventuellement justifie le non-respect de cette monographie.

En ce qui concerne la troisième partie :

- la démonstration en laboratoire de l'innocuité après administration d'une dose ou d'une surdose et, si nécessaire, une étude de la fonction reproductrice et un examen des fonctions immunologiques ;
- dans le cas d'une substance immunologique contenant au moins un organisme vivant, une étude permettant d'apprécier la diffusibilité et la stabilité (réversion vers l'état de virulence) de la souche utilisée comme vaccin ;
- les données en laboratoire ou sur le terrain de l'efficacité.

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 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 les première et deuxième parties du titre Ier de la présente annexe. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail accepte au cas par cas le format présenté par le demandeur.

8. Demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des espèces ou des indications d'importance mineure mentionnées au 7° de l'article R. 5141-20

Pour les demandes qui concernent une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché limités, outre les aménagements prévus aux titres Ier et II, première partie, les parties II, III et IV du dossier peuvent être allégées, selon les cas, conformément aux dispositions des lignes directrices scientifiques adoptées par l'Agence européenne.

9. Demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments vétérinaires destinés aux poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium, furets et lapins de compagnie exclusivement mentionnées au 8° de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique

Pour les demandes effectuées au titre du 8° de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique, le dossier comporte les parties I et II constituées conformément au titre Ier de la présente annexe.

Dans le cas de substances actives dont l'usage est bien établi, les parties III et IV s'appuient sur les rapports d'experts qualifiés conformément au premier alinéa de l'article R. 5141-23 du même code.

Les données relatives à la toxicité pour l'utilisateur sont particulièrement détaillées.

TITRE IV

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

Le présent titre établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments vétérinaires identifiés en fonction de la substance active qu'ils contiennent.

1. Médicaments vétérinaires immunologiques

A. — DOSSIER PERMANENT DE L'ANTIGÈNE VACCINANT

Pour certains 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 européenne des médicaments. Le dépôt de ce type de dossier comporte une demande établie conformément à l'article R. 5141-14 du code de la santé publique accompagnée de la documentation pertinente mentionnée aux 2°, 6° et 7° de l'article R. 5141-16 du même code. Ce dossier et l'évaluation qui en est faite respectent également les lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans l'Union européenne, volume 6 B, 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 européenne des médicaments. Le dépôt de ce type de dossier comporte une demande établie conformément à l'article R. 5141-14 du code de la santé publique accompagnée de la documentation pertinente mentionnée aux 2°, 6° et 7° de l'article R. 5141-16 du même code. Ce dossier et l'évaluation qui en est faite respectent également les lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans l'Union européenne, volume 6 B, avis aux demandeurs.

4. Médicaments homéopathiques vétérinaires

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application du titre Ier, deuxième et troisième parties, applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaire définis au 7° de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique. En ce qui concerne la deuxième partie :

Les dispositions de la deuxième partie s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article R. 5141-64 du code de la santé publique ou à l'article 18 de la directive pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article L. 5141-9 du code de la santé publique ou au paragraphe 1 de l'article 17 de la directive, et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques vétérinaires visés au 5° de l'article R. 5141-20 du même code ou au paragraphe 1 de l'article 19 de la directive, 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 correspond au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée d'un Etat membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque Etat membre.

b) Contrôle des matières premières :

Les renseignements et les documents accompagnant la demande et relatifs aux matières premières, c'est-à-dire toutes les matières utilisées, y compris les matières de départ et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le médicament homéopathique vétérinaire fini, sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières premières 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 est 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 est décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution sont réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée d'un Etat membre.

c) Contrôle du produit fini :

Les exigences générales de qualité s'appliquent aux médicaments homéopathiques vétérinaires finis. Toute exception est dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique sont 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 est démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité :

La stabilité du produit fini est démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions ou triturations 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 sont prises en compte.

En ce qui concerne la troisième partie :

Les dispositions de la troisième partie s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visé à l'article L. 5141-9 du code de la santé publique ou au paragraphe 1 de l'article 17 de la directive avec la spécification suivante, sans préjudice des dispositions du règlement n° 470/2009/ CE concernant les substances incluses dans les souches homéopathiques destinées à être administrées à des espèces animales productrices d'aliments. Toute information manquante est 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.

Fait à Paris, le 1er septembre 2009.

La ministre de la santé et des sports,

Pour la ministre et par délégation :

La directrice générale adjointe

de la santé,

S. Delaporte

Le ministre de l'alimentation,

de l'agriculture et de la pêche,

Pour le ministre et par délégation :

La directrice générale

de l'alimentation,

P. Briand