



COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ANNEXES

de la proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

relatif aux médicaments vétérinaires

{ SWD(2014) 273 final }

{ SWD(2014) 274 final }

ANNEXES
de la proposition de
RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
relatif aux médicaments vétérinaires

ANNEXE I

Informations administratives visées à l'article 7, paragraphe 1, point a)

1. Demandeur

- 1.1. Nom ou raison sociale et adresse du domicile ou du siège social de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament
- 1.2. Nom et adresse du ou des fabricants
- 1.3. Nom et adresse des sites concernés aux différentes étapes de la fabrication
- 1.4. Nom et adresse de l'importateur, le cas échéant

2. Identification du médicament vétérinaire

- 2.1. Nom proposé du médicament vétérinaire
- 2.2. Substances actives
- 2.3. Dosage
- 2.4. Forme pharmaceutique
- 2.5. Voie d'administration
- 2.6. Mode d'administration
- 2.7. Espèces cibles

3. Informations relatives à la fabrication et à la pharmacovigilance

- 3.1. Preuve de l'existence d'une autorisation de fabrication
- 3.2. Identifiant ou numéro de référence du dossier permanent du système de pharmacovigilance

4. Informations relatives au médicament

- 4.1. Projet de résumé des caractéristiques du médicament, établi conformément à l'article 30
- 4.2. Description de la présentation finale du médicament, y compris l'emballage et l'étiquetage
- 4.3. Projet de texte des informations à fournir dans le conditionnement primaire, l'emballage extérieur et la notice, conformément aux articles 9 à 14 du présent règlement

5. Autres informations

- 5.1. Liste des pays dans lesquels une autorisation de mise sur le marché a été délivrée pour le médicament vétérinaire
- 5.2. Copie de tous les résumés des caractéristiques du produit figurant dans les termes des autorisations de mise sur le marché accordées par les États membres, s'il y a lieu
- 5.3. Liste des pays dans lesquels une demande a été introduite ou refusée
- 5.4. Liste des pays dans lesquels le médicament vétérinaire doit être mis sur le marché, le cas échéant
- 5.5. Rapports critiques d'experts portant sur la qualité, la sécurité et l'efficacité

ANNEXE II

Exigences techniques visées à l'article 7, paragraphe 1, point b)

PARTIE 1 – Exigences techniques applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments biologiques

1.1. INTRODUCTION

La documentation technique comprend une description détaillée et complète des tests, études et essais effectués ou cités, ainsi que des méthodes utilisées. Les données doivent être pertinentes et de qualité suffisante pour démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Les données doivent être suffisantes pour déterminer:

la posologie du médicament vétérinaire pour les différentes espèces animales ainsi que les forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée de conservation de celui-ci;

toutes mesures de précaution et de sécurité à prendre pendant la conservation du médicament vétérinaire, lors de son administration aux animaux et lors de l'élimination des déchets, les données étant accompagnées de l'indication des risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement et pour la santé publique et animale;

le temps d'attente pour les médicaments vétérinaires destinés aux espèces productrices de denrées alimentaires;

les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables.

La demande comprend une description des méthodes d'essai utilisées par le fabricant, les résultats des essais pharmaceutiques (physicochimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité, y compris les essais d'évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. En outre, les résultats des analyses de résidus, des études précliniques et des essais cliniques doivent également être fournis.

En cas d'utilisation d'un antimicrobien, il y a lieu de fournir des études contenant des informations sur les risques directs ou indirects que l'utilisation de l'antimicrobien chez les animaux présente pour la santé humaine, la sécurité des denrées alimentaires ou la santé animale ainsi qu'une évaluation des effets des mesures d'atténuation des risques proposées par le demandeur pour limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens.

Les essais pharmacologiques et toxicologiques, les analyses de résidus et les essais d'innocuité doivent être réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil¹ et dans la directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil².

L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE est fournie dans le dossier.

¹ 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 (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

² Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (JO L 50 du 20.2.2004, p. 28).

Les informations doivent être présentées conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE.

Les expériences sur des animaux autres que les essais cliniques doivent être effectuées conformément à la directive 2010/63/UE.

La demande doit, si nécessaire, comporter des informations sur le système de pharmacovigilance.

En ce qui concerne les demandes qui relèvent de la procédure centralisée, les modèles mis à disposition par l'Agence doivent être utilisés pour la présentation des dossiers.

1.2. DOCUMENTATION SUR LA QUALITÉ

1.2.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

Les données relatives à la qualité doivent inclure, pour les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini, les informations suivantes:

- une description du processus de fabrication,
- les caractéristiques et propriétés,
- les procédures et exigences applicables au contrôle de la qualité,
- la stabilité,
- une description de la composition,
- le développement du médicament vétérinaire.

Toutes les procédures d'essai doivent respecter les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières de départ et du produit fini. Les résultats des études de validation doivent être fournis.

Il y a lieu de fournir des informations décrivant toutes les procédures d'essai de façon assez détaillée pour que les essais soient reproductibles lors des contrôles effectués à la demande de l'autorité compétente; tout appareil ou équipement spécial ayant été employé doit faire l'objet d'une description suffisante.

Les formules des réactifs de laboratoire doivent être indiquées et, si nécessaire, accompagnées d'une description du mode de préparation. Lorsque les procédures d'essai figurent dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre, la description de ces procédures 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 ont été utilisées, elles sont mentionnées et décrites en détail.

Lorsqu'une substance active du médicament vétérinaire a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE, un résumé global de la qualité, tel que prévu par le module 2, point 2.3, de l'annexe I de ladite directive, peut remplacer la documentation relative à la substance active ou au médicament, le cas échéant.

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

Lorsqu'une demande porte sur des marchés limités, il est permis d'utiliser le format du DTC sans l'accord préalable des autorités compétentes.

1.2.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

A. Composition qualitative et quantitative

A.1. Composition qualitative du médicament vétérinaire

A.2. Composition qualitative du récipient et de sa fermeture

A.3. Termes usuels

A.4. Composition quantitative

A.5. Développement galénique

B. Description du mode de fabrication

C. Contrôle des matières de départ

C.1. Substances actives

i) Substances actives inscrites dans les pharmacopées

ii) Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

iii) Caractéristiques physicochimiques susceptibles d'influencer la biodisponibilité

C.2. Excipients

Il est nécessaire de fournir une documentation montrant que 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 Conseil³, sauf dans le cas où la demande d'une autorisation de mise sur le marché concerne certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers insecticides et les marques auriculaires.

Il est nécessaire de fournir une documentation montrant que les matières colorantes utilisées répondent aux critères de pureté fixés par la directive 2008/128/CE de la Commission⁴.

C.3. Système de fermeture du récipient

i) Substance active

ii) Produit fini

C.4. Substances d'origine biologique

D. Contrôles des produits intermédiaires de la fabrication

³ 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 (JO L 109 du 30.4.2009, p. 10).

⁴ Directive 2008/128/CE de la Commission du 22 décembre 2008 établissant des critères de pureté spécifiques pour les colorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires (JO L 6 du 10.1.2009, p. 20).

E. Contrôles du produit fini

E.1. Caractéristiques générales du produit fini

E.2. Identification et dosage de la ou des substances actives

E.3. Identification et dosage des composants de l'excipient

E.4. Essais d'innocuité

F. Essais de stabilité

F.1. Substance(s) active(s)

F.2. Produit fini

1.3. DOCUMENTATION SUR L'INNOCUITÉ

1.3.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

La documentation sur l'innocuité doit comprendre une évaluation:

- a) de l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et de tout risque d'effets indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal; ceux-ci doivent être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;
- b) des effets indésirables que pourraient avoir sur l'homme les résidus du médicament vétérinaire ou de la substance active contenus dans les denrées alimentaires tirées d'animaux traités et de tous les inconvénients que ces résidus pourraient avoir pour la transformation industrielle de denrées alimentaires;
- c) des risques que peut présenter l'exposition d'êtres humains au médicament vétérinaire à tous les stades du cycle de vie de celui-ci;
- d) des risques que l'emploi du médicament vétérinaire peut présenter pour l'environnement;
- e) des risques pouvant découler du développement de la résistance aux antimicrobiens.

La documentation sur l'innocuité doit montrer que des procédures mathématiques et statistiques ont été utilisées pour l'élaboration des études précliniques et des essais cliniques et pour l'appréciation des résultats. En outre, il convient de fournir des informations sur le potentiel thérapeutique du médicament et sur les dangers liés à son emploi.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parent si ceux-ci sont représentatifs des résidus en question.

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

Lorsque le médicament vétérinaire est destiné à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus doit mettre en évidence:

- a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus du médicament vétérinaire ou de ses métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel qui en proviennent;
- b) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques;

c) que la ou les méthodes d'analyse 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.

Il convient de fournir une évaluation des risques pour l'environnement portant sur tout effet indésirable que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et sur les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également aboutir à la définition de toutes les mesures de précaution qui peuvent se révéler nécessaires pour la réduction de ces risques.

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

- a) l'espèce animale cible et le mode d'utilisation proposé,
- b) le mode d'administration, spécialement l'ampleur probable d'un passage direct du produit dans l'environnement,
- c) l'excrétion éventuelle du médicament, de ses substances actives ou de ses métabolites sensibles dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréctions,
- d) 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 médicament sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices établies. Il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au médicament et les informations disponibles sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris les métabolites.

1.3.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

A. Essais d'innocuité

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

A.2. Pharmacologie

A.2.1. Pharmacodynamique

A.2.2. Pharmacocinétique

A.3. Toxicologie

A.3.1. Toxicité par administration unique

A.3.2. Toxicité par administration répétée

A.3.3. Tolérance chez l'animal cible

A.3.4. Toxicité pour la reproduction, y compris toxicité pour le développement

A.3.4.1. Étude des effets sur la reproduction

A.3.4.2. Étude de la toxicité pour le développement

A.3.5. Génotoxicité

A.3.6. Cancérogénicité

A.4. Autres exigences

A.4.1. Propriétés microbiologiques des résidus (effets éventuels sur la flore intestinale humaine, effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires)

A.4.2. Observations chez l'homme

A.4.3. Développement d'une résistance

A.5. Sécurité de l'utilisateur

A.6. Évaluation des risques pour l'environnement

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

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

B. Analyses de résidus

B.1. Métabolisme et cinétique des résidus

B.1.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)

B.1.2. Déplétion des résidus

B.2. Méthode d'analyse des résidus

1.4. DOCUMENTATION RELATIVE À L'EFFICACITÉ

1.4.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

Le résultat des études précliniques et des essais cliniques doit être inclus.

L'activité pharmacologique du médicament et la tolérance à celui-ci doivent faire l'objet d'études précliniques.

Les essais cliniques doivent démontrer ou étayer l'efficacité du médicament vétérinaire administré selon le régime posologique et la voie d'administration prévus et préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race, du sexe, de ses modalités d'emploi et de ses effets indésirables éventuels.

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

Les essais cliniques sont effectués sur des animaux témoins (essais cliniques contrôlés), sauf s'il est justifié d'effectuer les essais cliniques sans animaux témoins. Les données d'efficacité obtenues doivent être comparées avec celles concernant les animaux de l'espèce cible ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans l'Union pour les mêmes indications d'utilisation chez la même espèce cible, ayant reçu un placebo ou n'ayant été soumis à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

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

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

Les essais cliniques de terrain doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques et en accord avec les principes de remplacement, de réduction et de perfectionnement de l'expérimentation animale.

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

À moins qu'un essai en aveugle ne soit effectué sur le terrain, les dispositions relatives à l'étiquetage des préparations destinées à des essais vétérinaires sur le terrain sont applicables par analogie. Dans tous les cas, la mention «pour essais vétérinaires sur le terrain uniquement» doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

1.4.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

A. Exigences applicables au stade préclinique

A.1. Études démontrant l'activité pharmacologique

A.2. Études démontrant les mécanismes pharmacodynamiques responsables de l'effet thérapeutique

A.3. Études démontrant le principal profil pharmacocinétique

A.4. Études démontrant l'innocuité pour l'animal cible

A.5. Études sur la résistance

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

B. Exigences d'ordre clinique

B.1. Composition des lots de produits utilisés

B.2. Tolérance de l'espèce cible

B.3. Références bibliographiques

PARTIE 2 – Exigences techniques applicables aux médicaments vétérinaires biologiques

2.1. INTRODUCTION

La documentation technique comprend une description détaillée et complète des études effectuées ou citées, ainsi que des méthodes utilisées. Il convient de s'assurer que les données disponibles sont pertinentes et de qualité suffisante pour satisfaire aux exigences.

Les données présentées doivent être suffisantes pour déterminer:

- la posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration du médicament et la durée de conservation proposée;
- les motifs justifiant les mesures de précaution et de sécurité à prendre pendant la conservation du médicament vétérinaire, lors de son administration aux animaux et lors de l'élimination des déchets, les données étant accompagnées de l'indication des risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement, la santé publique et la santé animale;
- une indication du temps d'attente pour les médicaments vétérinaires destinés aux espèces productrices de denrées alimentaires;
- les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables;

La demande doit comprendre une description des méthodes d'essai utilisées par le fabricant, les résultats des essais pharmaceutiques (physicochimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité, y compris les essais d'évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Ces risques doivent être étudiés et des dispositions particulières visant à les limiter doivent être envisagées au cas par cas. En outre, les résultats des analyses de résidus, des études précliniques et des essais cliniques doivent également être fournis.

Les essais pharmacologiques et toxicologiques, les analyses de résidus et les essais d'innocuité sont réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans la directive 2004/10/CE et la directive 2004/9/CE.

Les expériences sur des animaux, à l'exception des essais cliniques, doivent être effectuées conformément à la directive 2010/63/UE.

L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE est fournie dans le dossier. Les informations doivent être présentées conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE.

La demande doit, si nécessaire, comporter des informations sur le système de pharmacovigilance.

En ce qui concerne les demandes qui relèvent de la procédure centralisée, les modèles mis à disposition par l'Agence doivent être utilisés pour la présentation des dossiers.

2.2. DOCUMENTATION SUR LA QUALITÉ

2.2.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

Toutes les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour pouvoir être répétées si nécessaire (par exemple, par un laboratoire officiel). Toutes les procédures doivent être validées par le demandeur et les résultats des études de validation doivent être fournis.

Les demandes pour les produits immunologiques doivent contenir des informations concernant les diluants nécessaires à la préparation du vaccin final.

Un médicament vétérinaire immunologique doit être considéré comme un produit unique, même lorsqu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs diluants pour élaborer différentes préparations du produit final, susceptibles d'être administrées selon des voies ou des modes différents. Les diluants peuvent être emballés avec les flacons de vaccin ou séparément.

2.2.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

A. Composition qualitative et quantitative

A.1. Composition qualitative

A.2. Termes usuels

A.3. Composition quantitative

A.4. Développement du produit

A.5. Récipients

B. Description du mode de fabrication

C. Production et contrôle des matières de départ

C.1. Matières de départ inscrites dans des pharmacopées

C.2. Matières de départ non inscrites dans une pharmacopée

C.2.1. Matières de départ d'origine biologique

C.2.2. Matières de départ d'origine non biologique

C.2.3. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

D. Contrôles en cours de fabrication

E. Contrôles du produit fini

E.1. Caractéristiques générales du produit fini

E.2. Identification de la ou des substances actives

E.3. Titre ou activité des lots

E.4. Identification et dosage des adjuvants

E.5. Identification et dosage des composants de l'excipient

E.6. Essais d'innocuité

E.7. Essais de stérilité et de pureté

E.8. Humidité résiduelle

E.9. Inactivation

F. Conformité des lots

G. Essais de stabilité

H. Autres informations concernant les organismes génétiquement modifiés

2.3. DOCUMENTATION SUR L'INNOCUITÉ

2.3.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce cible.

Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques que pourrait présenter le médicament vétérinaire biologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal. Ces risques doivent être appréciés par rapport aux bénéfices potentiels du médicament. Des certificats de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire doivent être joints aux études correspondantes.

La documentation sur l'innocuité doit être utilisée pour évaluer les risques que pourrait faire courir à l'homme une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de son administration à l'animal.

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 que pourraient courir les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée aux organismes en question. Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour l'homme doit être évalué.

L'évaluation des risques pour l'environnement doit porter sur les effets nocifs que pourrait avoir l'utilisation du produit sur l'environnement et sur la détermination de toutes les mesures de précaution qui peuvent être nécessaires à la réduction de ces risques.

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

- l'espèce animale cible et le mode d'utilisation proposé,
- le mode d'administration, spécialement l'ampleur probable d'un passage direct du médicament dans l'environnement,
- l'excrétion éventuelle du produit et de ses substances actives dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments,
- l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue le ou les risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. À chaque fois que c'est nécessaire, des recherches complémentaires doivent

être effectuées sur l'incidence du produit sur le sol, l'eau, l'air, les systèmes aquatiques et les organismes non ciblés.

2.3.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

A. Études précliniques

- A.1. Innocuité de l'administration d'une dose
- A.2. Innocuité de l'administration d'une surdose
- A.3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose
- A.4. Examen de la performance de reproduction
- A.5. Examen des fonctions immunologiques
- A.6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants
 - A.6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale
 - A.6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné
 - A.6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués
 - A.6.4. Propriétés biologiques de la souche vaccinale
 - A.6.5. Recombinaison ou réassortiment génomique des souches
- A.7. Sécurité de l'utilisateur
- A.8. Analyses de résidus
- A.9. Interactions avec d'autres médicaments vétérinaires

B. Essais cliniques

C. Évaluation des risques pour l'environnement

D. Évaluation requise pour les médicaments vétérinaires contenant un organisme génétiquement modifié ou consistant en un tel organisme

2.4. DOCUMENTATION RELATIVE À L'EFFICACITÉ

2.4.1. PRINCIPES ET EXIGENCES DE BASE

Toutes les études d'efficacité doivent être effectuées conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné avant le commencement de l'étude. 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.

Tous les essais et études d'efficacité doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais ou études contrôlés, pratiqués à la demande des autorités compétentes.

Les études d'efficacité pratiquées en laboratoire doivent être des essais contrôlés, effectués avec des animaux témoins non traités, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être des animaux et que l'efficacité puisse être démontrée autrement. En général, des essais effectués dans les conditions de terrain, impliquant notamment le recours à des animaux témoins non traités, doivent être présentés à l'appui des études effectuées en laboratoire.

2.4.2. EXIGENCES APPLICABLES AUX DONNÉES DESTINÉES À L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

A. Études précliniques

A.1. Qualité des données concernant les lots de produits utilisés

A.2. Description de l'étude

B. Essais cliniques

B.1. Qualité des données concernant les lots de produits utilisés

B.2. Description de l'essai

Références bibliographiques

2.5. DOSSIERS PERMANENTS DES ANTIGÈNES VACCINANTS

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 utiles 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 présentés par le même demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2.6. DOSSIERS MULTISOUCHES

Un dossier multisouches doit être présenté pour la fièvre aphteuse, l'influenza aviaire et la fièvre catarrhale du mouton.

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 ou associations de souches, en vue de permettre l'autorisation de vaccins contre des virus présentant une variabilité antigénique.

PARTIE 3 – Exigences techniques applicables aux médicaments vétérinaires homéopathiques

3.1. INTRODUCTION

Les exigences énoncées dans la partie 1, ainsi que les exigences modificatives prévues ci-après, s'appliquent aux médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 88.

3.2. QUALITÉ

3.2.1. TERMINOLOGIE

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit correspondre au titre latin de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un État membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque État membre.

3.2.2. CONTRÔLE DES MATIÈRES DE DÉPART

Les renseignements et les documents relatifs aux matières de départ, à savoir toutes les matières utilisées depuis la première étape de la production de la souche homéopathique jusqu'à la dilution finale qui est destinée à être incorporée dans le médicament vétérinaire homéopathique fini, accompagnant la demande doivent être complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux matières obtenues lors des étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit homéopathique fini. Lorsqu'un composant toxique est présent, il y a lieu de le contrôler si possible dans la dilution finale. Néanmoins, si cette opération n'est pas possible en raison de la dilution importante, le composant toxique doit être contrôlé normalement à un stade antérieur. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini doit être décrite de façon complète.

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

3.2.3. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

Toute dérogation aux exigences générales de qualité doit être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants susceptibles d'avoir un effet toxicologique doivent être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants susceptibles d'avoir un effet toxicologique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

3.2.4. ESSAIS DE STABILITÉ

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions ou dynamisations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

3.3. SÉCURITÉ

Les exigences de sécurité énoncées dans la partie 1 s'appliquent à l'enregistrement des médicaments vétérinaires homéopathiques visés à l'article 88, sans préjudice des dispositions du règlement (CE) n° 470/2009 en ce qui concerne les substances incluses dans les souches homéopathiques destinées à être administrées à des espèces animales productrices d'aliments.

Toute absence d'informations doit être justifiée; il y a lieu d'expliquer, par exemple, pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable de sécurité peut être garanti même en l'absence de certaines études.

ANNEXE III

Exigences relatives aux dossiers abrégés et réduits de demande d'autorisation de mise sur le marché

1. Médicaments vétérinaires génériques

Les demandes relatives aux médicaments vétérinaires génériques doivent contenir la documentation visée à l'annexe I, des données relatives à la qualité et des données attestant 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.

Toutes les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate doivent être considérées comme une même forme pharmaceutique.

Chaque indication invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être examinée dans les résumés détaillés non cliniques ou cliniques et étayée par la littérature publiée, des études supplémentaires ou les deux.

Les informations suivantes doivent figurer dans la demande:

- les motifs pour alléguer la similarité essentielle,
- un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du produit fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant pendant la conservation) dont l'utilisation est proposée dans le produit, ainsi qu'une évaluation de ces impuretés,
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification de la non-réalisation des études,
- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer l'équivalence des propriétés d'innocuité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur; ces données comportent la preuve qu'il n'y a pas de changement dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la fraction thérapeutique et/ou dans sa toxicité, qui puisse influencer le profil innocuité/efficacité.

Pour les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il convient de fournir les données complémentaires suivantes:

- des données attestant l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration, qui peuvent être étayées par des études appropriées,
- des données attestant la tolérance de l'animal cible au site d'administration, qui peuvent être étayées par des études appropriées.

2. Médicaments vétérinaires biologiques similaires

Lorsqu'un médicament vétérinaire biologique qui est similaire à un médicament vétérinaire biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition du médicament générique, les informations à fournir ne doivent pas se limiter aux 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.

3. Demandes fondées sur des données bibliographiques

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un «usage vétérinaire bien établi», tel que visé à l'article 20, et présentent une efficacité documentée ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les éléments suivants sont requis:

A. Les informations énumérées à l'annexe I.

B. Des données sur la qualité.

C. Une bibliographie scientifique détaillée concernant tous les aspects liés à la sécurité et à l'efficacité.

D. L'expérience postcommercialisation acquise avec d'autres produits contenant les mêmes composants.

Il est interdit de se référer à la littérature scientifique conformément au premier alinéa si la demande porte sur une nouvelle indication pour une substance à l'usage bien établi.

Les rapports d'évaluation publiés par l'Agence à la suite de l'évaluation de demandes de limites maximales de résidus conformément au règlement (CE) n° 470/2009 peuvent être utilisés comme littérature scientifique appropriée visée au premier alinéa, en particulier pour démontrer l'innocuité de la substance active.

4. Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives

Les données énoncées à l'annexe II doivent être fournies pour les médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives. Il n'est pas nécessaire de présenter des études sur l'innocuité et l'efficacité de chaque substance active. Il est néanmoins possible d'inclure des informations sur les différentes substances individuelles dans la demande relative à une association fixe.

La présentation de données sur chaque substance active individuelle, accompagnée des essais requis de sécurité pour l'utilisateur, des études de déplétion des résidus et des essais cliniques sur l'association fixe, peut être jugée suffisante pour justifier l'omission de données sur cette association, pour des raisons de bien-être des animaux et pour éviter une expérimentation inutile sur les animaux, à moins qu'il n'y ait lieu de suspecter une interaction conduisant à une toxicité accrue.

Le cas échéant, il y a lieu de fournir des informations concernant les sites de fabrication ainsi que l'évaluation de l'innocuité des agents étrangers.

5. Demandes avec consentement éclairé

Les demandes fondées sur l'article 19 doivent comprendre les données décrites à l'annexe I, à condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire original ait consenti à ce que le demandeur fasse référence aux données relatives à l'innocuité et à l'efficacité du dossier relatif audit médicament. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de fournir des résumés détaillés et critiques sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité.

6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous réserve de certaines conditions et restrictions spécifiques selon lesquelles le demandeur est tenu d'introduire des procédures particulières, notamment en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, lorsque, conformément à l'article 22, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions d'utilisation normales.

ANNEXE IV
TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Directive 2001/82/CE

Directive 2001/82/CE	Le présent règlement
Article 1 ^{er}	Article 4
Article 2, paragraphe 1 Article 2, paragraphe 2 Article 2, paragraphe 3	Article 2, paragraphe 1 Article 3 Article 2, paragraphes 2, 3 et 4
Article 3	Article 2, paragraphe 4
Article 4, paragraphe 2	Article 120
Article 5	Article 5
Article 6	Article 7, paragraphe 4
Article 7	Article 119
Article 8	Articles 119 et 121
Article 9	Article 8
Article 10	Article 115
Article 11	Articles 116 et 117
Article 12	Article 7
Article 13, paragraphe 1 Article 13, paragraphes 2, 3 et 4	Article 16 Article 18
Article 13 <i>bis</i>	Article 20
Article 13 <i>ter</i>	Article 17
Article 13 <i>quater</i>	Article 19
Article 14	Article 30
Article 16	Article 88
Article 17	Article 89
Article 18	Article 90

Article 19	Article 88
Article 20	Article 88
Article 21, paragraphe 1 Article 21, paragraphe 2	Article 42, paragraphe 1 Article 43
Article 22	Article 45
Article 23	Articles 23 et 24
Article 24	Article 25
Article 25	Article 28
Article 26, paragraphe 3	Article 22
Article 27	Article 55
Article 27 <i>bis</i>	Article 53
Article 27 <i>ter</i>	Article 58
Article 28	Article 5, paragraphe 2
Article 30	Article 32
Article 31	Article 142
Article 32	Articles 46 et 48
Article 33	Article 49
Article 35	Article 84
Article 36	Article 85
Article 37	Article 86
Article 38	Article 87
Article 39	Article 58
Article 44	Article 91
Article 45	Article 92
Article 46	Article 93
Article 47	Article 93
Article 48	Article 96
Article 50	Article 98

Article 51	Article 92
Article 52	Article 100
Article 53	Article 100
Article 55	Article 100
Article 56	Article 102
Article 58	Articles 9 et 10
Article 59	Article 11
Article 60	Article 10, paragraphe 3
Article 61	Article 13
Article 65	Articles 104 et 105
Article 66	Article 107
Article 67	Article 29
Article 68	Article 109
Article 69	Article 112
Article 70	Article 114
Article 71	Article 113
Article 72	Article 74
Article 73	Article 74
Article 74	Article 78
Article 75	Article 78
Article 76	Article 75
Article 78, paragraphe 2	Article 131
Article 80	Article 125
Article 81	Article 129
Article 83	Article 132
Article 84	Article 133
Article 85, paragraphe 3	Articles 123 et 124

Article 87	Article 79, paragraphe 2
Article 88	Article 7, paragraphe 7
Article 95	Article 8, paragraphe 2
Article 95 <i>bis</i>	Article 122