

Bilingual display

BG CS DA DE EL EN ES ET FI FR HU IT LT LV MT NL PL PT RO SK SL SV	BG CS DA DE EL EN ES ET FI FR HU IT LT LV MT NL PL PT RO SK SL SV
en	fr
<p>Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products</p> <p>THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof, Having regard to the proposal from the Commission, Having regard to the opinion of the Economic and Social Committee(1), Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty (2),</p> <p>Whereas:</p> <p>(1) Council Directive 81/851/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products(3), Council Directive 81/852/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products(4), Council Directive 90/677/EEC of 13 December 1990 extending the scope of Directive 81/851/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products and laying down additional provisions for immunological veterinary medicinal products(5), and Council Directive 92/74/EEC of 22 September 1992 widening the scope of Directive 81/851/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to veterinary medicinal products and laying down additional provisions on homeopathic veterinary medicinal products(6) have been frequently and substantially amended; in the interests of clarity and rationality, the said Directives should therefore be codified by assembling them in a single text.</p>	<p>Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires</p> <p>LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95, vu la proposition de la Commission, vu l'avis du Comité économique et social(1), statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité(2),</p> <p>considérant ce qui suit:</p> <p>(1) La directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires(3), la directive 81/852/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires(4), la directive 90/677/CEE du Conseil du 13 décembre 1990 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments vétérinaires immunologiques(5) et la directive 92/74/CEE du Conseil du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application de la directive 81/851/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments vétérinaires et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques vétérinaires(6) ont été modifiées à plusieurs reprises et de façon substantielle. Il convient dès lors, pour des raisons de rationalité et de clarté, de procéder à la codification desdites directives en les regroupant en un texte unique.</p>

(2) The primary purpose of any rules for the production and distribution of veterinary medicinal products must be the safeguarding of public health.

(3) However, this objective must be achieved by means which will not hinder the development of industry and trade in medicinal products within the Community.

(4) In so far as the Member States already have certain provisions laid down by law, regulation or administrative action governing veterinary medicinal products, such provisions differ in essential principles. This results in the hindering of trade in medicinal products within the Community, thereby directly affecting the functioning of the internal market.

(5) Such hindrances must, accordingly, be removed; whereas this entails approximation of the relevant provisions.

(6) It is necessary from the point of view of public health and the free movement of veterinary medicinal products for the competent authorities to have at their disposal all useful information on authorized veterinary medicinal products in the form of approved summaries of the characteristics of products.

(7) With the exception of those medicinal products which are subject to the centralised Community authorization procedure established by Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (7), a marketing authorization in one Member State ought to be recognized by the competent authority of the other Member States unless there are serious grounds for supposing that the authorization of the veterinary medicinal product concerned may present a risk to human or animal health, or to the environment; in the event of a disagreement between Member States about the quality, the safety or the efficacy of a medicinal product, a scientific evaluation of the matter should be undertaken at a Community level, lead to a single decision on the area of disagreement, binding on the Member States concerned. This Decision should be adopted by a rapid procedure ensuring close cooperation between the Commission and the Member States.

(8) For this purpose, a Committee for Veterinary Medicinal Products should be set up in accordance with the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products laid down in the aforementioned Regulation (EEC) No 2309/93.

(9) This Directive is only one stage in the achievement of the aim of freedom of movement of veterinary medicinal products. However, for this purpose, new measures will prove necessary, in the light of experience gained - especially within the Committee for Veterinary Medicinal Products - for the removal of the

(2) Toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments vétérinaires doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

(3) Toutefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(4) Dans la mesure où les États membres possèdent déjà certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives concernant les médicaments vétérinaires, celles-ci divergent sur des principes essentiels. Elles ont pour effet d'entraver les échanges de médicaments au sein de la Communauté et elles ont donc une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.

(5) Il importe par suite d'éliminer ces entraves et, pour atteindre cet objectif, un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire.

(6) Il est nécessaire, du point de vue de la santé publique et de la libre circulation des médicaments vétérinaires, que les autorités compétentes disposent de toute information utile sur les médicaments vétérinaires autorisés, sous forme de résumés approuvés des caractéristiques des produits.

(7) À l'exception des médicaments soumis à la procédure communautaire centralisée d'autorisation prévue par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments(7), une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente d'un État membre devrait être reconnue par les autorités compétentes des autres États membres, à moins qu'elles aient de sérieux motifs de supposer que l'autorisation du médicament vétérinaire en question puisse présenter un danger pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament vétérinaire, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau communautaire, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.

(8) À cette fin, il convient d'instituer un comité des médicaments vétérinaires relevant de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93.

(9) La présente directive constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments vétérinaires. De nouvelles mesures peuvent toutefois s'avérer nécessaires à cette fin, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein du comité des médicaments

remaining barriers to freedom of movement.

(10) Medicated feedingstuffs do not come within the scope of this Directive. However, it is necessary, for both public health and economic reasons, to prohibit the use of unauthorized medicinal products in the manufacture of medicated feedingstuffs.

(11) The concepts of harmfulness and therapeutic efficacy can be examined only in relation to one another and have only a relative significance, depending on the progress of scientific knowledge and the use for which the medicinal product is intended. The particulars and documents which must accompany an application for marketing authorization must demonstrate that potential hazards are outweighed by the benefits due to efficacy. Failing such demonstration, the application must be rejected.

(12) Marketing authorization should be refused where a medicinal product lacks therapeutic effect or where there is insufficient proof of such effect. The concept of therapeutic effect must be understood as being the effect promised by the manufacturers.

(13) Such marketing authorization should also be refused where the withdrawal period indicated is not long enough to eliminate health hazards arising from residues.

(14) Before an authorization to market an immunological veterinary medicinal product can be granted, the manufacturer must demonstrate his ability to attain batch-to-batch consistency.

(15) The competent authorities should also be empowered to prohibit the use of an immunological veterinary medicinal product when the immunological responses of the treated animal will interfere with a national or Community programme for the diagnosis, eradication or control of animal disease.

(16) It is desirable in the first instance to provide users of homeopathic medicinal products with a very clear indication of their homeopathic character and with sufficient guarantees of their quality and safety.

(17) The rules relating to the manufacture, control and inspection of homeopathic veterinary medicinal products must be harmonised to permit the circulation throughout the Community of medicinal products which are safe and of good quality.

(18) Having regard to the particular characteristics of these homeopathic veterinary medicinal products, such as the very low level of active principles they contain and the difficulty of applying to them the conventional statistical methods relating to clinical trials, it is desirable to provide a special, simplified registration procedure for those traditional homeopathic medicinal products which are placed on the market without therapeutic indications in a pharmaceutical form and

vétérinaires, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.

(10) Les aliments médicamenteux ne tombent pas dans le champ d'application de la présente directive mais il est nécessaire, tant pour des raisons de santé publique qu'économiques, d'interdire l'utilisation de médicaments non autorisés pour la fabrication des aliments médicamenteux.

(11) Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament. Les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels. Dans la négative, il y a lieu de rejeter la demande.

(12) L'autorisation de mise sur le marché doit être refusée lorsque l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié et la notion d'effet thérapeutique doit être entendue comme l'effet promis par le fabricant.

(13) L'autorisation de mise sur le marché doit être également refusée dans le cas où le temps d'attente indiqué est insuffisant pour éliminer les dangers que présentent les résidus pour la santé.

(14) Avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire immunologique, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la conformité des lots.

(15) Les autorités compétentes doivent être habilitées à interdire l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique lorsque les réactions immunologiques des animaux traités interfèrent avec un programme national ou communautaire pour le diagnostic, l'éradication ou le contrôle des maladies des animaux.

(16) Il convient de fournir en priorité aux utilisateurs de médicaments homéopathiques une indication très claire de leur caractère homéopathique et des garanties suffisantes quant à leur qualité et à leur innocuité.

(17) Les règles relatives à la fabrication, au contrôle et aux inspections des médicaments homéopathiques vétérinaires doivent être harmonisées afin de permettre la circulation dans toute la Communauté de médicaments sûrs et de bonne qualité.

(18) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments homéopathiques, telles leur très faible concentration en principes actifs et la difficulté de leur appliquer la méthodologie statistique conventionnelle relative aux essais cliniques, il apparaît souhaitable de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour les médicaments homéopathiques traditionnels, mis sur le marché sans indication thérapeutique et sous une forme

dosage which do not present a risk for the animal.

(19) The usual rules governing the authorization to market veterinary medicinal products must be applied to homeopathic veterinary medicinal products marketed with therapeutic indications or in a form which may present risks which must be balanced against the desired therapeutic effect. Member States should be able to apply particular rules for the evaluation of the results of tests and trials intended to establish the safety and efficacy of these medicinal products for pet animals and exotic species, provided that they notify them to the Commission.

(20) In order to better protect human and animal health and avoid any unnecessary duplication of effort during the examination of application for a marketing authorization, Member States should systematically prepare assessment reports in respect of each veterinary medicinal product which is authorized by them, and exchange the reports upon request. Furthermore, a Member State should be able to suspend the examination of an application for authorization to place a veterinary medicinal product on the market which is currently under active consideration in another Member State with a view to recognizing the decision reached by the latter Member State.

(21) In order to facilitate the movement of veterinary medicinal products and to prevent the checks carried out in one Member State from being repeated in another, minimum requirements for manufacture and imports from third countries, and the grant of corresponding authorizations, should be applied to veterinary medicinal products.

(22) The quality of veterinary medicinal products manufactured within the Community should be guaranteed by requiring compliance with the principles of good manufacturing practice for medicinal products irrespective of the final destination of the medicinal products.

(23) Measures should also be taken to ensure that distributors of veterinary medicinal products are authorized by Member States and maintain adequate records.

(24) Standards and protocols for the performance of tests and trials on veterinary medicinal products are an effective means of control of these products and, hence, of protecting public health and can facilitate the movement of these products by laying down uniform rules applicable to tests and the compilation of dossiers, allowing the competent authorities to arrive at their decisions on the basis of uniform tests and by reference to uniform criteria, and therefore helping to obviate differences in evaluation.

(25) It is advisable to stipulate more precisely the cases in which the results of pharmacological and toxicological tests or clinical trials do not have to be

pharmaceutique et dans un dosage ne présentant pas de risque pour l'animal.

(19) Pour un médicament homéopathique vétérinaire commercialisé avec des indications thérapeutiques ou sous une présentation susceptible de présenter des risques, à mettre en rapport avec l'effet thérapeutique espéré, les règles habituelles de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires doivent être appliquées. Toutefois, les États membres doivent pouvoir appliquer des règles particulières pour l'évaluation des résultats des essais visant à établir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments destinés aux animaux de compagnie et aux espèces exotiques, à condition de les notifier à la Commission.

(20) Afin de mieux protéger la santé humaine et animale et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires, les États membres devront préparer systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament vétérinaire qu'ils ont autorisé et les échanger sur demande. En outre, un État membre devrait pouvoir suspendre l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire qui est déjà activement examiné par un autre État membre dans la perspective d'une reconnaissance de la décision prise par ce dernier État membre.

(21) Afin de faciliter la circulation des médicaments vétérinaires et d'éviter que les contrôles effectués dans un État membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de rendre applicables aux médicaments vétérinaires des conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et d'octroi des autorisations correspondantes.

(22) Il faut garantir la qualité des médicaments vétérinaires produits dans la Communauté en exigeant qu'ils suivent les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de ces médicaments, quelle que soit la destination finale de ces médicaments.

(23) Des mesures doivent également être prises afin que les distributeurs de médicaments vétérinaires soient autorisés par les États membres et tiennent des registres appropriés.

(24) Des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les médicaments vétérinaires, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de ceux-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des médicaments vétérinaires s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais et la constitution des dossiers, permettent aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs et contribuent par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation.

(25) Il est souhaitable d'indiquer plus précisément les cas où il n'est pas nécessaire de fournir les résultats d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou

- provided with a view to obtaining authorization for a veterinary medicinal product which is essentially similar to an innovative product, while ensuring that innovative forms are not placed at a disadvantage. However, there are reasons of public policy for not repeating tests carried out on animals without overriding cause.
- (26) Following the establishment of the internal market, specific controls to guarantee the quality of veterinary medicinal products imported from third countries can be waived only if appropriate arrangements have been made by the Community to ensure that the necessary controls are carried out in the exporting country.
- (27) In order to ensure the continued safety of veterinary medicinal products in use, it is necessary to ensure that pharmacovigilance systems in the Community are continually adapted to take account of scientific and technical progress.
- (28) For public health protection, relevant data on adverse effects in humans related to the use of veterinary medicines should be collected and evaluated.
- (29) The pharmacovigilance systems should consider the available data on lack of efficacy.
- (30) In addition, collection of information on adverse reactions due to off-label use, investigations of the validity of the withdrawal period and on potential environmental problems may contribute to improve regular monitoring of good usage of veterinary medicines.
- (31) It is necessary to take account of changes arising as a result of international harmonisation of definitions, terminology and technological developments in the field of pharmacovigilance.
- (32) The increasing use of electronic means of communication of information on adverse reactions to veterinary medicinal products marketed in the Community is intended to allow a single reporting point for adverse reactions, at the same time ensuring that this information is shared with the competent authorities in all Member States.
- (33) It is the interest of the Community to ensure that the veterinary pharmacovigilance systems for centrally authorised medicinal products and those authorised by other procedures are consistent.
- (34) Holders of marketing authorisations should be proactively responsible for ongoing pharmacovigilance of the veterinary medicinal products they place on the market.
- (35) The measures necessary for the implementation of this Directive should be cliniques pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire similaire à un médicament innovateur, tout en veillant à ce que les firmes innovatrices ne soient pas désavantagées. Il convient toutefois, pour des raisons d'intérêt public, de ne pas faire répéter sans nécessité absolue les essais effectués sur les animaux.
- (26) À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments vétérinaires importés des pays tiers ne pourra être accordée que si des arrangements appropriés sont intervenus avec la Communauté, garantissant que les contrôles nécessaires ont été effectués dans le pays exportateur.
- (27) Pour garantir la sécurité des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.
- (28) Pour assurer la protection de la santé publique, il y a lieu de collecter et d'évaluer les données se rapportant aux effets indésirables sur l'être humain de l'utilisation des médicaments vétérinaires.
- (29) Les systèmes de pharmacovigilance doivent tenir compte des données disponibles sur la baisse d'efficacité des médicaments.
- (30) De plus, la collecte d'informations sur les effets indésirables en cas d'utilisation d'un médicament hors résumé des caractéristiques du produit ("hors RCP"), sur les études menées pour déterminer la validité du temps d'attente et sur les risques éventuels pour l'environnement peut constituer un moyen d'améliorer la surveillance régulière du bon usage des médicaments vétérinaires.
- (31) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.
- (32) L'utilisation accrue des moyens de communication électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments vétérinaires mis sur le marché dans la Communauté a pour but de concourir à la mise en place d'un point de notification unique sur les effets indésirables, qui permettra en outre de mettre en commun ces informations au profit des autorités compétentes de tous les États membres.
- (33) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance vétérinaire dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ont fait l'objet d'une procédure d'un autre type.
- (34) Il faut que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché assument, à l'égard des médicaments vétérinaires qu'ils mettent sur le marché, la responsabilité d'une pharmacovigilance continue et axée sur la prévention.
- (35) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en oeuvre de la

adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission(8).

(36) In order to improve the protection of public health, it is necessary to specify that foodstuffs for human consumption may not be taken from animals which have been used in clinical trials of veterinary medicinal products unless a maximum residue limit has been laid down for residues of the veterinary medicinal product concerned in accordance with the provisions of Council Regulation (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin(9).

(37) The Commission should be empowered to adopt the changes necessary in order to adapt Annex I to scientific and technical progress.

(38) This Directive should be without prejudice to the obligations of the Member States concerning the time-limits for transposition of the Directives set out in Annex II, Part B,

HAVE ADOPTED THIS DIRECTIVE:

TITLE I

DEFINITIONS

Article 1

For the purposes of this Directive, the following terms shall bear the following meanings:

1. Proprietary medicinal product: Any ready-prepared medicinal product placed on the market under a special name and in a special pack.
2. Veterinary medicinal product: Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in animals.

Any substance or combination of substances which may be administered to animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in animals is likewise considered a veterinary medicinal product.

3. Ready-made veterinary medicinal product: Any veterinary medicinal product prepared in advance which does not comply with the definition of proprietary medicinal products and which is marketed in a pharmaceutical form which may be used without further processing.

4. Substance: Any matter irrespective of origin which may be:

- human, e.g.

présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission(8).

(36) Afin de mieux protéger la santé publique, il est nécessaire de spécifier que les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine ne peuvent pas provenir d'animaux qui ont été traités dans le cadre d'essais cliniques de médicaments vétérinaires, sauf si un niveau maximal de résidus a été fixé pour les résidus du médicament vétérinaire concerné, en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale(9).

(37) La Commission doit être habilitée à adopter toute modification nécessaire à l'annexe I afin de l'adapter aux progrès scientifiques et techniques.

(38) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition des directives indiqués à l'annexe II, partie B,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

TITRE I

DÉFINITIONS

Article premier

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- 1) spécialité pharmaceutique: tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier;
- 2) médicament vétérinaire: toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'animal est également considérée comme médicament vétérinaire;

3) médicament vétérinaire préfabriqué: tout médicament vétérinaire, préparé à l'avance et ne répondant pas à la définition des spécialités pharmaceutiques, mis sur le marché sous une forme pharmaceutique utilisable sans transformation;

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

- humaine, telle que:

human blood and human blood products;

- animal, e.g.

micro-organisms, whole animals, parts of organs, animal secretions, toxins, extracts, blood products;

- vegetable, e.g.

micro-organisms, plants, parts of plants, vegetable secretions, extracts;

- chemical, e.g.

elements, naturally occurring chemical materials and chemical products obtained by chemical change or synthesis.

5. Pre-mix for medicated feedingstuffs: Any veterinary medicinal product prepared in advance with a view to the subsequent manufacture of medicated feedingstuffs.

6. Medicated feedingstuffs: Any mixture of a veterinary medicinal product or products and feed or feeds which is ready prepared for marketing and intended to be fed to animals without further processing, because of its curative or preventive properties or other properties as a medicinal product covered by point 2.

7. Immunological veterinary medicinal product: A veterinary medicinal product administered to animals in order to produce active or passive immunity or to diagnose the state of immunity.

8. Homeopathic veterinary medicinal product: Any veterinary medicinal product prepared from products, substances or compositions called homeopathic stocks in accordance with a homeopathic manufacturing procedure described by the European Pharmacopoeia or, in the absence thereof, by the pharmacopoeias currently used officially in the Member States.

A homeopathic veterinary medicinal product may also contain a number of principles.

9. Withdrawal period: Period necessary between the last administration of the veterinary medicinal product to animals under normal conditions of use and the production of foodstuffs from such animals, in order to ensure that such foodstuffs do not contain residues in quantities in excess of the maximum limits laid down in application of Regulation (EEC) No 2377/90.

10. Adverse reaction: A reaction which is harmful and unintended and which occurs at doses normally used in animals for the prophylaxis, diagnosis or treatment of disease or the modification of physiological function.

11. Human adverse reaction: A reaction which is noxious and unintended and which occurs in a human being following exposure to a veterinary medicine.

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

- animale, telle que:

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

- végétale, telle que:

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

- chimique, telle que:

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

5) prémélange pour aliments médicamenteux: tout médicament vétérinaire préparé à l'avance en vue de la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux;

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

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

8) médicament homéopatique vétérinaire: tout médicament vétérinaire obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés "souches homéopathiques" selon un procédé de fabrication homéopatique décrit par la Pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres.

Un médicament homéopatique vétérinaire peut aussi contenir plusieurs principes;

9) temps d'attente: période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90;

10) effet indésirable: une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique;

11) effet indésirable sur l'être humain: une réaction nocive et non voulue, se produisant chez un être humain à la suite d'une exposition à un médicament vétérinaire;

12. Serious adverse reaction: An adverse reaction which results in death, is life-threatening, results in significant disability or incapacity, is a congenital anomaly/birth defect, or which results in permanent or prolonged signs in the animals treated.

13. Unexpected adverse reaction: An adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the summary of the product characteristics.

14. Periodic safety update reports: The periodical reports containing the records referred to in Article 75.

15. Post-marketing surveillance studies: Pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorization, conducted with the aim of identifying and investigating a safety hazard relating to an authorized veterinary medicinal product.

16. Off-label use: The use of a veterinary medicinal product that is not in accordance with the summary of the product characteristics, including the misuse and serious abuse of the product.

17. Wholesale dealing in veterinary medicinal products: Any activity which includes the purchase, sale, import, export, or any other commercial transaction in veterinary medicinal products, whether or not for profit, except for:

- the supply by a manufacturer of veterinary medicinal products manufactured by himself,
- retail supplies of veterinary medicinal products by persons entitled to carry out such supplies in accordance with Article 66.

18. Agency: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products established by Regulation (EEC) No 2309/93.

19. Risk to human or animal health or the environment: Any risk relating to the quality, safety and efficacy of the veterinary medicinal product.

TITLE II

SCOPE

Article 2

The provisions of this Directive shall apply to veterinary medicinal products intended to be placed on the market inter alia in the form of medicinal products, ready-made veterinary medicinal products or pre-mixes for medicated feedingstuffs.

Article 3

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

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

14) rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité: les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 75;

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

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

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

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

18) agence: l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93;

19) risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement: tout risque lié à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire.

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

Article 2

Les dispositions de la présente directive s'appliquent aux médicaments vétérinaires destinés à être mis sur le marché, qu'ils soient présentés notamment sous la forme de médicaments, de médicaments vétérinaires préfabriqués ou de prémélanges pour aliments médicamenteux.

Article 3

This Directive shall not apply to:

1. Medicated feedingstuffs as defined in Council Directive 90/167/EEC of 26 March 1990 laying down the conditions governing the preparation, placing on the market and use of medicated feedingstuffs in the Community(10);

However, medicated feedingstuffs may be prepared only from pre-mixes which have been authorized under this Directive;

2. Inactivated immunological veterinary medicinal products which are manufactured from pathogens and antigens obtained from an animal or animals from a holding and used for the treatment of that animal or the animals of that holding in the same locality;

3. Any medicinal product prepared in a pharmacy in accordance with a prescription for an individual animal (commonly known as the magistral formula);

4. Any medicinal product prepared in a pharmacy in accordance with the prescriptions of a pharmacopoeia and is intended to be supplied directly to the end-user (commonly known as the officinal formula);

5. Veterinary medicinal products based on radio-active isotopes;

6. Any additives covered by Council Directive 70/524/EEC of 23 November 1970 concerning additives in feedingstuffs(11), where they are incorporated in animal feedingstuffs and supplementary animal feedingstuffs in accordance with that Directive. Nevertheless, Member States may, when implementing Articles 10(1)(c) and(2) take account of the medicinal products referred to in points 3 and 4 of the first paragraph.

Nonetheless, Member States may, when implementing Article 10(1)(c) and (2) take account of the medicinal products referred to in points 3 and 4 of the first paragraph.

Article 4

1. Member States may provide that this Directive shall not apply to non-inactivated immunological veterinary medicinal products which are manufactured from pathogens and antigens obtained from an animal or animals from a holding and used for the treatment of that animal or the animals of that holding in the same locality.

2. Member States may permit exemptions on their territory in respect of veterinary medicinal products intended solely for aquarium fish, cage birds, homing pigeons, terrarium animals and small rodents, from the provisions in Articles 5, 7 and 8, provided that such products do not contain substances the use of which requires veterinary control and that all possible measures have

La présente directive ne s'applique pas:

1) aux aliments médicamenteux tels que définis par la directive 90/167/CEE du Conseil du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté(10).

Toutefois, les aliments médicamenteux ne peuvent être préparés qu'à partir des prémélanges pour aliments médicamenteux ayant reçu une autorisation conformément à la présente directive;

2) aux médicaments immunologiques vétérinaires inactivés fabriqués à partir d'organismes pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'un animal ou d'animaux d'un même élevage et utilisés pour le traitement de cet animal ou de cet élevage, dans la même localité;

3) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription destinée à un animal déterminé (dénommés communément formule magistrale);

4) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement à l'utilisateur final (dénommés communément formule officinale);

5) aux médicaments vétérinaires à base d'isotopes radioactifs;

6) aux additifs visés dans la directive 70/524/CEE du Conseil du 23 novembre 1970 concernant les additifs dans l'alimentation des animaux(11) et incorporés aux aliments des animaux et les aliments complémentaires des animaux dans les conditions prévues par ladite directive.

Toutefois, les États membres peuvent, lors de l'application de l'article 10, paragraphe 1, point c), et paragraphe 2, prendre en considération les médicaments visés aux points 3 et 4 du premier alinéa.

Article 4

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

2. Les États membres peuvent admettre, sur leur territoire, dans le cas de médicaments vétérinaires qui sont destinés exclusivement à être utilisés pour les poissons d'aquarium, oiseaux d'appartement, pigeons voyageurs, animaux de terrarium et petits rongeurs, des dérogations aux articles 5, 7 et 8 pour autant que ces médicaments ne contiennent pas de substances dont l'utilisation

been taken to prevent unauthorized use of the products for other animals.

TITLE III

MARKETING

CHAPTER 1

Marketing authorization

Article 5

No veterinary medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorization has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or a marketing authorization has been granted in accordance with Regulation (EEC) No 2309/93.

Article 6

In order that a veterinary medicinal product may be the subject of a marketing authorization for the purpose of administering it to food-producing animals, the active substances which it contains must be shown in Annexes I, II or III of Regulation (EEC) No 2377/90.

Article 7

Where the health situation so requires, a Member State may authorise the marketing or administration to animals of veterinary medicinal products which have been authorized by another Member State in accordance with this Directive.

Article 8

In the event of serious disease epidemic, Member States may provisionally allow the use of immunological veterinary medicinal products without an authorization for placing on the market, in the absence of a suitable medicinal product and after informing the Commission of the detailed conditions of use.

Article 9

No veterinary medicinal product may be administered to animals unless the marketing authorization has been issued, except for the tests of veterinary medicinal products referred to in Article 12(3)(j) which have been accepted by

nécessite un contrôle vétérinaire et que toutes les mesures ont été prises pour éviter une utilisation abusive de ces médicaments pour d'autres animaux.

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

Article 5

Aucun médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre conformément à la présente directive ou qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93.

Article 6

Afin qu'un médicament vétérinaire puisse faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'une administration à des animaux producteurs d'aliments, les substances actives qu'il contient doivent figurer à l'annexe I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90.

Article 7

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

Article 8

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

Article 9

Aucun médicament vétérinaire ne peut être administré à un animal si l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été délivrée, sauf dans le cas d'essais de médicaments vétérinaires au sens de l'article 12, paragraphe 3, point j),

the competent national authorities, following notification or authorization, in accordance with the national rules in force.

Article 10

1. Where there is no authorized medicinal product for a condition, Member States may exceptionally, in particular in order to avoid causing unacceptable suffering to the animals concerned, permit the administration by a veterinarian or under his/her direct personal responsibility to an animal or to a small number of animals on a particular holding:

(a) of a veterinary medicinal product authorized in the Member State concerned under this Directive or under Regulation (EEC) No 2309/93 for use in another animal species, or for another condition in the same species; or

(b) if there is no product as referred to in point (a), of a medicinal product authorized for use in the Member State concerned in human beings in accordance with Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to medicinal products for human use⁽¹²⁾ or under Regulation (EEC) No 2309/93; or

(c) if there is no product as referred to in point (b) and within the limits of the law of the Member State concerned, of a veterinary medicinal product prepared extemporaneously by a person authorized to do so under national legislation in accordance with the terms of a veterinary prescription.

For the purposes of this paragraph, the phrase "an animal or a small number of animals on a particular holding" also covers pets, and shall be interpreted more flexibly for minor or exotic animal species which do not produce food.

2. The provisions of paragraph 1 shall apply provided that the medicinal product, where administered to food-producing animals, contains only substances to be found in a veterinary medicinal product authorized for such animals in the Member State concerned and that in the case of food-producing animals the veterinarian responsible specifies an appropriate withdrawal period.

Unless the medicinal product used indicates a withdrawal period for the species concerned, the specified withdrawal period shall not be less than:

>TABLE>

acceptés par les autorités nationales compétentes, après notification ou autorisation, conformément à la législation nationale en vigueur.

Article 10

1. Les États membres peuvent, exceptionnellement, lorsqu'il n'existe pas de médicaments autorisés pour une affection, autoriser l'administration, par un vétérinaire ou sous sa responsabilité personnelle, à un ou à un petit nombre d'animaux d'une exploitation donnée, notamment afin de leur éviter des souffrances inacceptables:

a) d'un médicament vétérinaire autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la présente directive ou en vertu du règlement (CEE) n° 2309/93 pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente,
ou,

b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, d'un médicament à usage humain autorisé dans l'État membre concerné en vertu de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁽¹²⁾ ou en vertu du règlement (CEE) n° 2309/93,
ou,

c) si le médicament visé au point b) n'existe pas et dans les limites découlant de la législation de l'État membre concerné, d'un médicament vétérinaire préparé extemporanément par une personne autorisée selon la législation nationale conformément aux termes d'une prescription vétérinaire.

Aux fins du premier alinéa, l'expression "à un ou à un petit nombre d'animaux d'une exploitation donnée" couvre également les animaux de compagnie et est à interpréter de façon plus souple pour les espèces animales mineures ou exotiques qui ne sont pas productrices d'aliments.

2. Les dispositions du paragraphe 1 s'appliquent à condition que le médicament, s'il est administré aux animaux producteurs d'aliments, contienne seulement des substances contenues dans un médicament vétérinaire autorisé chez de tels animaux dans l'État membre concerné et que le vétérinaire responsable fixe un temps d'attente approprié pour les animaux producteurs d'aliments.

With regard to homeopathic veterinary medicinal products in which the level of active principles is equal to or less than one part per million, the withdrawal period referred to in the first and second subparagraphs is reduced to zero.

Article 11

When a veterinarian has recourse to the provisions of Article 10, he shall keep adequate records of the date of examination of the animals, details of the owner, the number of animals treated, the diagnosis, the medicinal products prescribed, the dosages administered, the duration of treatment and the withdrawal periods recommended, and make these records available for inspection by the competent authorities for a period of at least three years. This requirement may be extended by the Member States to non food-producing animals.

Article 12

1. For the purposes of obtaining a marketing authorization in respect of a veterinary medicinal product, other than under the procedure established by Regulation (EEC) No 2309/93, an application shall be lodged with the competent authority of the Member State concerned.

2. A marketing authorization may only be granted to an applicant established in the Community.

3. The following particulars and documents shall accompany an application in accordance with Annex I:

(a) name or business name and permanent address or registered place of business of the person responsible for placing the product on the market and, if different, of the manufacturer or manufacturers involved and of the sites of manufacture;

(b) name of the veterinary medicinal product (brand name, non-proprietary name, with or without a trademark, or name of the manufacturer or scientific

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

>TABLE>

Dans le cas d'un médicament homéopathique vétérinaire pour lequel le contenu du principe actif est présent dans une concentration égale ou inférieure à une partie par million, le temps d'attente visé au deuxième alinéa est porté à zéro.

Article 11

Lors de la mise en oeuvre par un vétérinaire des dispositions de l'article 10, celui-ci tient un registre de toutes les informations appropriées, à savoir la date d'examen des animaux, l'identification du propriétaire, le nombre d'animaux traités, le diagnostic, les médicaments prescrits, les dosages administrés, la durée du traitement ainsi que les temps d'attente recommandés. Il tient cette documentation à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins. Les États membres peuvent étendre cette obligation à des animaux qui ne sont pas des animaux producteurs d'aliments.

Article 12

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire ne relevant pas de la procédure instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

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

3. À la demande doivent être joints les renseignements et documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

name or formula, with or without a trademark, or the name of the manufacturer);

(c) qualitative and quantitative particulars of all the constituents of the veterinary medicinal product, using the usual terminology, but not empirical chemical formulae and giving the international non-proprietary name recommended by the World Health Organization, where such a name exists;

(d) description of the method of manufacture;

(e) therapeutic indications, contra indications and adverse reactions;

(f) dosage for the various species of animal for which the veterinary medicinal product is intended, its pharmaceutical form, method and route of administration and proposed shelf life;

(g) if applicable, explanations of the precautionary and safety measures to be taken when the product is stored, when it is administered to animals and when waste therefrom is disposed of, together with an indication of any potential risks the medicinal product might pose to the environment and the health of humans, animals or plants;

(h) indication of the withdrawal period. Where necessary, the applicant shall propose and justify a tolerance level for residues which may be accepted in foodstuffs without risk for the consumer, together with routine analysis methods which could be used by the competent authorities to trace residues;

(i) description of the control testing methods employed by the manufacturer (qualitative and quantitative analysis of the constituents and the finished product, specific tests e.g. sterility tests, test for the presence of pyrogens, for the presence of heavy metals, stability tests, biological and toxicity tests, tests on intermediate products);

(j) results of:

- physico-chemical, biological or microbiological tests,

a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du ou des fabricants concernés, ainsi que l'indication des sites de fabrication;

b) dénomination du médicament vétérinaire (nom de fantaisie, dénomination commune, assortie ou non d'une marque ou du nom du fabricant, ou dénomination scientifique ou formule, assorties ou non d'une marque ou du nom du fabricant);

c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament vétérinaire en termes usuels, à l'exclusion des formules chimiques brutes, et avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, si une telle dénomination existe;

d) description du mode de fabrication;

e) indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;

f) posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée limite d'utilisation;

g) s'il y a lieu, explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et pour les plantes;

h) indication du temps d'attente. Au besoin, le demandeur propose et justifie un niveau de résidus acceptable dans les denrées alimentaires sans risque pour le consommateur, ainsi que des méthodes d'analyse de routine pouvant être utilisées par les autorités compétentes pour le dépistage des résidus;

i) description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant (analyse qualitative et quantitative des composants et du produit fini, essais particuliers, par exemple essais de stérilité, essais pour la recherche des substances pyrogènes, recherche des métaux lourds, essais de stabilité, essais biologiques et de toxicité, contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication);

- toxicological and pharmacological tests,
- clinical trials.

(k) a summary in accordance with Article 14 of the product characteristics, one or more specimens or mock-ups of the sales presentation of the veterinary medicinal product together with the package insert;

(l) a document showing that the manufacturer is authorized in his own country to produce veterinary medicinal products;

(m) copies of any marketing authorization obtained in another Member State or in a third country for the relevant veterinary medicinal product, together with a list of those Member States in which an application for authorization submitted in accordance with this Directive is under examination. Copies of the summary of the product characteristics proposed by the applicant in accordance with Article 14 or approved by the competent authority of the Member State in accordance with Article 25 and copies of the package insert proposed, details of any decision to refuse authorization, whether in the Community or a third country and the reasons for that decision.

This information shall be updated on a regular basis;

(n) in the case of medicinal products containing new active substances which are not mentioned in Annex I, II or III to Regulation (EEC) No 2377/90, a copy of the documents submitted to the Commission in accordance with Annex V to that Regulation.

Article 13

1. By way of derogation from point (j) of Article 12(3), and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property:

(a) the applicant shall not be required to provide the results of toxicological and pharmacological tests and clinical trials if he can demonstrate:

(i) either that the veterinary medicinal product is essentially similar to a medicinal product authorized in the Member State concerned by the application and that the marketing authorization holder has agreed that the toxicological, pharmacological and/or clinical references contained in the file on the original

j) résultats des essais:

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,
- toxicologiques et pharmacologiques,

- cliniques;

k) un résumé des caractéristiques du produit, conforme aux dispositions de l'article 14, un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente du médicament vétérinaire ainsi que la notice;

l) un document dont il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments vétérinaires;

m) une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament vétérinaire dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec cette directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 14 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 25, ainsi qu'une copie de la notice proposée, les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers et les motifs de cette décision.

Cette information doit être mise à jour régulièrement;

n) dans le cas des médicaments contenant des substances actives nouvelles qui ne sont pas mentionnées aux annexes I, II ou III du règlement (CEE) n° 2377/90, une copie des documents présentés à la Commission conformément à l'annexe V dudit règlement.

Article 13

1. Par dérogation à l'article 12, paragraphe 3, point j)), et sans préjudice de droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale:

veterinary medicinal product may be used for the purpose of examining the application in question;

(ii) or that the constituent or constituents of the veterinary medicinal product have a well-established medicinal use, with recognized efficacy and an acceptable level of safety, by means of detailed references to scientific literature;

(iii) or that the veterinary medicinal product is essentially similar to a medicinal product which has been authorized within the Community, in accordance with Community provisions in force, for not less than six years and is marketed in the Member State for which the application is made; this period shall be extended to 10 years in the case of high-technology medicinal products having been authorized in pursuance of the procedure established by Article 2(5) of Council Directive 87/22/EEC(13). Furthermore, a Member State may also extend this period to 10 years by a single Decision covering all the medicinal products marketed in its territory where it considers this necessary in the interest of public health. Member States are at liberty not to apply the six-year period beyond the date of expiry of a patent protecting the original medicinal product;

(b) in the case of new veterinary medicinal products containing known constituents not hitherto used in combination for therapeutic purposes, the results of toxicological and pharmacological tests and of clinical trials relating to that combination must be provided, but it shall not be necessary to provide the relevant documentation for each individual constituent.

2. Annex I shall apply in like manner where, pursuant to point (a)(ii) of paragraph 1, references to published data are submitted.

Article 14

The summary of the product characteristics shall contain the following

a) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques s'il peut démontrer:

i) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans l'État membre concerné et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire original a consenti à ce que la documentation toxicologique, pharmacologique et/ou clinique figurant au dossier du médicament vétérinaire original soit utilisée en vue de l'examen de la demande en question;

ii) soit que le ou les composants du médicament vétérinaire sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée;

iii) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire à un médicament autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande. Cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie ayant été autorisé en vertu de la procédure instituée par l'article 2, paragraphe 5, de la directive 87/22/CEE du Conseil(13). De plus, un État membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les médicaments mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les États membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le médicament original;

b) dans le cas de médicaments vétérinaires nouveaux contenant des composants connus, mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être présentés, sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque composant individuel.

2. L'annexe I s'applique par analogie lors de la présentation d'une bibliographie scientifique détaillée en vertu du paragraphe 1, point a) ii).

information:

1. Name of the veterinary medicinal products;
2. Qualitative and quantitative composition in terms of the active substances and constituents of the excipient, knowledge of which is essential for proper administration of the medicinal product; the international non-proprietary names recommended by the World Health Organization shall be used, where such names exist, or failing this, the usual non-proprietary name or chemical description;
3. Pharmaceutical form;
4. Pharmacological properties and, in so far as this information is useful for the therapeutic purposes, pharmacokinetic particulars;

5. Clinical particulars;
 - 5.1 target species,
 - 5.2 indications for use, specifying the target species,
 - 5.3 contra-indications,
 - 5.4 undesirable effects (frequency and seriousness),
 - 5.5 special precautions for use,
 - 5.6 use during pregnancy and lactation,
 - 5.7 interaction with other medicaments and other forms of interaction,
 - 5.8 posology and method of administration,
 - 5.9 overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes) (if necessary),
 - 5.10 special warnings for each target species,
 - 5.11 withdrawal periods,
 - 5.12 special precautions to be taken by the person administering the medicinal product to animals;
6. Pharmaceutical particulars:
 - 6.1 major incompatibilities,

 - 6.2 shelf life, when necessary after reconstitution of the medicinal product or when the container is opened for the first time,
 - 6.3 special precautions for storage,

Article 14

Le résumé des caractéristiques du produit comporte les renseignements suivants:

1. dénomination du médicament vétérinaire;
2. composition qualitative et quantitative en substances actives et composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé chaque fois que ces dénominations existent ou, à défaut, les dénominations communes usuelles ou les dénominations chimiques;
3. forme pharmaceutique;
4. propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique;
5. informations cliniques:
 - 5.1. espèces cibles;
 - 5.2. indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles;
 - 5.3. contre-indications;
 - 5.4. effets indésirables (fréquence et gravité);
 - 5.5. précautions particulières d'emploi;
 - 5.6. utilisation en cas de grossesse et de lactation;
 - 5.7. interactions médicamenteuses et autres;
 - 5.8. posologie et mode d'administration;
 - 5.9. surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) (le cas échéant);
 - 5.10. mise en garde particulière à chaque espèce cible;
 - 5.11. temps d'attente;
 - 5.12. précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux;
6. informations pharmaceutiques:
 - 6.1. incompatibilités majeures;

6.4 nature and contents of container,

6.5 special precautions for the disposal of unused medicinal product or waste materials, if any;

7. Name or corporate name and address or registered place of business of the authorization holder.

Article 15

1. Member States shall make all necessary arrangements to ensure that the documents and particulars listed in Article 12(3)(h), (i), (j) and Article 13(1) are drafted by experts with the requisite technical or professional qualifications before being submitted to the competent authorities.

These documents and particulars shall be signed by the experts in question.

2. According to their particular qualifications, the role of the experts shall be:

(a) to carry out such work as falls within their particular discipline (analysis, pharmacology and similar experimental sciences, clinical trials) and to describe objectively the results obtained in both quantitative and qualitative terms;

(b) to describe their findings in accordance with Annex I and in particular to state:

(i) in the case of analysts, whether the medicinal product conforms with the stated composition, providing any reasons for the control testing methods which the manufacturer is to use;

(ii) in the case of pharmacologists and appropriately qualified specialists:

- the toxicity of the medicinal product and the pharmacological properties observed,

- whether, after administration of the veterinary medicinal product under normal conditions of use and observance of the recommended withdrawal period, foodstuffs obtained from the treated animals contain residues which might constitute a health hazard to the consumer;

(iii) in the case of clinicians, whether they have found in animals treated with the medicinal product effects corresponding to the information furnished by the

6.2. durée limite d'utilisation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois;

6.3. précautions particulières de conservation;

6.4. nature et contenu du récipient;

6.5. précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments non utilisés ou de déchets, le cas échéant;

7. nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 15

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les documents et renseignements énumérés à l'article 12, paragraphe 3, points h), i) et j), et à l'article 13, paragraphe 1, soient établis par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, avant d'être présentés aux autorités compétentes.

Ces documents et renseignements sont signés par ces experts.

2. Selon leur qualification, le rôle des experts est:

a) de procéder aux travaux relevant de leur discipline (analyse, pharmacologie et sciences expérimentales analogues, clinique) et de décrire objectivement les résultats obtenus (quantitatifs et qualitatifs);

b) de décrire les constatations qu'ils ont faites conformément à l'annexe I et de dire notamment:

i) pour l'analyste, si le médicament est conforme à la composition déclarée, en fournissant toute justification sur les méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant;

ii) pour le pharmacologue ainsi que pour le spécialiste ayant les compétences adéquates:

- quelle est la toxicité du médicament et quelles sont les propriétés pharmacologiques constatées,

manufacturer pursuant to Articles 12 and 13(1), whether the medicinal product is well tolerated, what dosage they recommend and what are the contra-indications and adverse reactions, if any;

(c) to give reasons for the use of the references to published data referred to in point (a)(ii) of Article 13(1).

3. The experts' detailed reports shall form part of the documentation which the applicant shall lodge with the competent authorities. A brief curriculum vitae of the expert shall be appended to each report.

CHAPTER 2

Particular provisions applicable to homeopathic veterinary medicinal products

Article 16

1. Member States shall ensure that homeopathic veterinary medicinal products manufactured and marketed within the Community are registered or authorized in accordance with the provisions of Articles 17(1) and (2), 18 and 19. Each Member State shall take due account of registrations and authorizations previously granted by another Member State.

2. A Member State may refrain from establishing a special, simplified registration procedure for the homeopathic veterinary medicinal products referred to in Article 17(1) and (2). A Member State applying this provision shall inform the Commission accordingly. The Member State concerned shall, by 31 December 1995 at the latest, allow use in its territory of homeopathic veterinary medicinal products registered by other Member States in accordance with Article 17(1) and (2) and Article 18.

Article 17

- si, après administration du médicament vétérinaire dans les conditions normales d'emploi et respect du temps d'attente indiqué, les denrées alimentaires provenant des animaux traités ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;

iii) pour le clinicien, s'il a pu retrouver sur les animaux traités avec le médicament les effets correspondant aux renseignements donnés par le fabricant en application de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, si le médicament est bien toléré, quelle posologie il conseille et quels sont les éventuelles contre-indications et effets indésirables;

c) de justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique visée à l'article 13, paragraphe 1, point a) ii).

3. Les rapports détaillés des experts font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes. Un bref curriculum vitae de l'expert figure en annexe de chaque rapport.

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques vétérinaires

Article 16

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques vétérinaires fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément à l'article 17, paragraphes 1 et 2, et aux articles 18 et 19. Chaque État membre tient dûment compte des enregistrements ou des autorisations déjà délivrés par un autre État membre.

2. Un État membre peut s'abstenir de mettre en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 17, paragraphes 1 et 2. L'État membre informe la Commission en conséquence. Cet État membre doit alors permettre l'utilisation

1. Only homeopathic veterinary medicinal products which satisfy all of the following conditions may be subject to authorization by means of a special, simplified registration procedure:

- they are intended for administration to pet animals or exotic species which are non food-producing,
- they are administered by a route described in the European Pharmacopoeia or, in absence thereof, by the pharmacopoeias currently used officially in the Member States,
- no specific therapeutic indication appears on the labelling of the veterinary medicinal product or in any information relating thereto,
- there is a sufficient degree of dilution to guarantee the safety of the medicinal product; in particular, the medicinal product may not contain either more than one part per 10000 of the mother tincture or more than 1/100th of the smallest dose used in allopathy with regard to active principles whose presence in an allopathic medicinal product results in the obligation to submit a veterinary prescription.

At the time of registration, Member States shall determine the classification for the dispensing of the medicinal product.

2. The criteria and rules of procedure provided for in Chapter 3, with the exception of Article 25, shall apply by analogy to the special, simplified registration procedure for homeopathic veterinary medicinal products referred to in paragraph 1, with the exception of the proof of therapeutic effect.

3. The proof of therapeutic effect shall not be required for homeopathic veterinary medicinal products registered in accordance with paragraph 1 of this Article or, where appropriate, admitted in accordance with Article 16(2).

Article 18

A special, simplified application for registration may cover a series of medicinal products derived from the same homeopathic stock or stocks. The following documents shall be included with the application in order to demonstrate, in particular, the pharmaceutical quality and the batch-to-batch homogeneity of the

sur son territoire des médicaments enregistrés par d'autres États membres conformément à l'article 17, paragraphes 1 et 2, ainsi qu'à l'article 18.

Article 17

1. Ne peuvent être soumis à autorisation par le biais d'une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale que les médicaments homéopathiques vétérinaires qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-après:

- être destinés à être administrés à des animaux de compagnie ou à des espèces exotiques non productrices d'aliments,
- voie d'administration décrite par la Pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres,

- absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament vétérinaire,

- degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

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

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

3. La preuve de l'effet thérapeutique n'est pas requise pour les médicaments homéopathiques vétérinaires enregistrés conformément au paragraphe 1 du présent article ou, le cas échéant, admis suivant les dispositions de l'article 16, paragraphe 2.

products concerned:

- scientific name or other name given in a pharmacopoeia of the homeopathic stock or stocks, together with a statement of the various routes of administration, pharmaceutical forms and degree of dilution to be registered,
 - dossier describing how the homeopathic stock or stocks is/are obtained and controlled, and justifying its/their homeopathic nature, on the basis of an adequate bibliography; in the case of homeopathic veterinary medicinal products containing biological substances, a description of the measures taken to ensure the absence of pathogens,
 - manufacturing and control file for each pharmaceutical form and a description of the method of dilution and potentiation,
- manufacturing authorization for the medicinal products concerned,
- copies of any registrations or authorizations obtained for the same medicinal products in other Member States,
- one or more specimens or mock-ups of the outer packaging and immediate packaging of the medicinal products to be registered,
- data concerning the stability of the medicinal product.

Article 19

1. Homeopathic veterinary medicinal products other than those referred to in Article 17(1) shall be authorized in accordance with the provisions of Articles 12 to 15 and Chapter 3.
 2. A Member State may introduce or retain in its territory specific rules for the pharmacological and toxicological tests and clinical trials of homeopathic veterinary medicinal products intended for pet animals and exotic species which are non food-producing other than those referred to in Article 17(1), in accordance with the principles and characteristics of homeopathy as practised in that Member State.
- In this case, the Member State concerned shall notify the Commission of the specific rules in force.

Article 18

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

- dénomination scientifique ou autre dénomination figurant dans une pharmacopée, de la ou des souches homéopathiques avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer,
- dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches et en justifiant le caractère homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate; dans le cas des médicaments homéopathiques vétérinaires contenant des substances biologiques, une description des mesures prises pour assurer l'absence de tout agent pathogène,
- dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et description des méthodes de dilution et de dynamisation,
- autorisation de fabriquer les médicaments en question,
- copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres États membres,
- un ou plusieurs échantillons ou maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,
- données concernant la stabilité du médicament.

Article 19

1. Les médicaments homéopathiques vétérinaires autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, sont autorisés conformément aux articles 12 à 15 et au chapitre 3.

Article 20

This Chapter shall not apply to immunological homeopathic veterinary medicinal products.

The provisions of titles VI and VII shall apply to homeopathic veterinary medicinal products.

CHAPTER 3

Procedure for marketing authorization

Article 21

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the procedure for granting an authorization to place a veterinary medicinal product on the market is completed within 210 days of the submission of a valid application.

2. Where a Member State notes that an application for authorization submitted is already under active examination in another Member State in respect of that veterinary medicinal product, the Member State concerned may decide to suspend the detailed examination of the application in order to await the assessment report prepared by the other Member State in accordance with Article 25(4).

The Member State concerned shall inform the other Member State and the applicant of its decision to suspend detailed examination of the application in question. As soon as it has completed the examination of the application and reached a decision, the other Member State shall forward a copy of its assessment report to the Member State concerned.

Article 22

2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques des médicaments homéopathiques vétérinaires destinés aux animaux de compagnie et aux espèces exotiques non productrices d'aliments, autres que ceux visés à l'article 17, paragraphe 1, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique pratiquée dans cet État membre.

Dans ce cas, l'État membre notifie à la Commission les règles particulières en vigueur.

Article 20

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

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

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

Article 21

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire n'excède pas deux cent dix jours à compter de la présentation d'une demande valide.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation est déjà activement examinée dans un autre État membre, en ce qui concerne le médicament vétérinaire, l'État membre concerné peut décider de suspendre l'examen détaillé de la demande dans l'attente du rapport d'évaluation établi par l'autre État membre conformément à l'article 25, paragraphe 4.

L'État membre concerné informe l'autre État membre et le demandeur de sa

Where a Member State is informed in accordance with Article 12(3)(m), that another Member State has authorized a veterinary medicinal product which is the subject of an application for authorization in the Member State concerned, that Member State shall forthwith request the authorities of the Member State which has granted the authorization to forward to it the assessment report referred to in Article 25(4).

Within 90 days of receipt of the assessment report, the Member State concerned shall either recognise the decision of the first Member State and the summary of the product characteristics as approved by it or, if it considers that there are grounds for supposing that the authorization of the veterinary medicinal product concerned may present a risk to human or animal health or the environment, it shall apply the procedures set out in Articles 33 to 38.

Article 23

In order to examine the application submitted pursuant to Articles 12 and 13(1), the competent authorities of the Member States:

1. shall check that the documentation submitted in support of the application complies with Articles 12 and 13(1) and, on the basis of the reports drawn up by the experts pursuant to Article 15(2) and (3), ascertain whether the conditions for the issue of the marketing authorization have been fulfilled;
2. may submit the medicinal product, its raw materials and if necessary intermediate products or other constituent materials for testing by a State laboratory or by a laboratory designated for that purpose, in order to ensure that the testing methods employed by the manufacturer and described in the application documents, in accordance with Article 12(3)(i), are satisfactory;
3. may, where appropriate, require the applicant to provide further information as regards the items listed in Articles 12 and 13(1). Where the competent authorities take this course of action, the time-limits specified in Article 21 shall

décision de suspendre l'examen détaillé de la demande en question. Dès qu'il a achevé l'examen de la demande et pris une décision, l'autre État membre fait parvenir une copie de son rapport d'évaluation à l'État membre concerné.

Article 22

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point m), qu'un autre État membre a autorisé un médicament vétérinaire qui fait l'objet d'une demande d'autorisation dans l'État membre concerné, il demande immédiatement à l'autorité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation de lui faire parvenir le rapport d'évaluation visé à l'article 25, paragraphe 4.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation, l'État membre concerné reconnaît la décision de l'autre État membre et le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci ou, s'il considère qu'il y a des raisons de penser que l'autorisation du médicament vétérinaire concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, applique les procédures prévues aux articles 33 à 38.

Article 23

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, l'autorité compétente d'un État membre:

1. doit vérifier la conformité avec l'article 12 et l'article 13, paragraphe 1, du dossier présenté et examiner, sur la base des rapports établis par les experts, conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, si les conditions de délivrance

be suspended until the further data required have been provided. Similarly, these time-limits shall be suspended for any period which the applicant may be given to provide oral or written explanations;

4. may require the applicant to submit substances in the quantities necessary to verify the analytical detection method proposed by the applicant in accordance with Article 12(3)(h) and to put it into effect as part of routine checks to reveal the presence of residues of the veterinary medicinal products concerned.

Article 24

Member States shall take all appropriate measures to ensure that:

- (a) the competent authorities ascertain that the manufacturers and importers of veterinary medicinal products from third countries are able to manufacture them in compliance with the details supplied pursuant to Article 12(3)(d), and/or to carry out control tests in accordance with the methods described in the application documents under Article 12(3)(i);
- (b) the competent authorities may authorize manufacturers and importers of veterinary medicinal products from third countries, where circumstances so justify, to have certain stages of manufacture and/or certain of the control tests referred to in (a) carried out by third parties; in such cases, checks by the competent authorities shall also be carried out in the establishments concerned.

Article 25

de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;

- 2. peut soumettre le médicament vétérinaire, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou ses autres composants au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet, et s'assure que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande, conformément à l'article 12, paragraphe 3, point i), sont satisfaisantes;
- 3. peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus à l'article 21 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus pendant le temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit;
- 4. peut exiger du demandeur qu'il fournisse des substances en quantités nécessaires pour contrôler la méthode de détection analytique proposée par le demandeur conformément à l'article 12, paragraphe 3, point h), et pour la mettre en oeuvre dans le cadre des contrôles de routine visant à détecter la présence de résidus des médicaments vétérinaires concernés.

Article 24

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

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

1. When the marketing authorization is issued, the holder shall be informed by the competent authorities of the Member State concerned, of the summary of the product characteristics as approved by it.
2. The competent authorities shall take all necessary measures to ensure that the information given in the summary is in conformity with that accepted when the marketing authorization is issued or subsequently.
3. The competent authorities shall forward to the Agency a copy of the authorization together with the summary of the product characteristics.
4. The competent authorities shall draw up an assessment report and comments on the dossier as regards the results of the analytical and pharmacotoxicological tests and the clinical trials of the veterinary medicinal product concerned. The assessment report shall be updated whenever new information becomes available which is of importance for the evaluation of the quality, safety or efficacy of the veterinary medicinal product concerned.

Article 26

1. The marketing authorization may require the holder to indicate on the container and/or the outer wrapping and the package insert, where the latter is required, other particulars essential for safety or health protection, including any special precautions relating to use and any other warnings resulting from the clinical and pharmacological trials prescribed in Articles 12(3)(j) and 13(1) or from experience gained during the use of the veterinary medicinal product once it has been marketed.
2. The authorization may also require the inclusion of a tracer substance in the veterinary medicinal product.
3. In exceptional circumstances, and following consultation with the applicant, an authorization may be granted subject to certain specific obligations, and subject to annual review, including:

des contrôles prévus au point a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans ces établissements.

Article 25

1. Quand une autorisation de mise sur le marché est délivrée, l'autorité compétente de l'État membre concerné informe le titulaire qu'elle approuve le résumé des caractéristiques du produit.
2. L'autorité compétente doit prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer que les informations contenues dans le résumé sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.
3. L'autorité compétente envoie à l'agence une copie de l'autorisation accompagnée du résumé des caractéristiques du produit.
4. L'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier, quant aux résultats des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques du médicament vétérinaire concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire concerné deviennent disponibles.

Article 26

1. L'autorisation de mise sur le marché peut être assortie de l'obligation, pour le titulaire, de mentionner sur le récipient et/ou sur l'emballage extérieur et sur la notice, lorsqu'elle est exigée, d'autres mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé, y compris les précautions particulières d'emploi et autres avertissements résultant des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 12, paragraphe 3, point j), et à l'article 13, paragraphe 1, ou qui, après

- the carrying out of further studies following the granting of authorization,
- the notification of adverse reactions to the veterinary medicinal product.

These exceptional decisions may only be adopted for objective and verifiable reasons.

Article 27

1. After a marketing authorization has been issued, the holder must, in respect of the manufacturing methods and control methods provided for in Article 12(3)(d) and (i), take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable that veterinary medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods.

These changes shall be subject to the approval of the competent authorities of the Member State concerned.

2. Upon request from the competent authorities, the marketing authorization holder shall also review the analytical detection methods provided for in Article 12(3)(h) and propose any changes which may be necessary to take account of scientific and technical progress.

3. The marketing authorization holder shall forthwith inform the competent authorities of any new information which might entail the amendment of the particulars and documents referred to in Articles 12 and 13(1) or of the approved summary of the product characteristics. In particular, he shall forthwith inform the competent authorities of any prohibition or restriction imposed by the competent authorities of any country in which the veterinary medicinal product is marketed and of any serious unexpected adverse effect occurring in the animals concerned or human beings.

4. The marketing authorization holder shall be required to maintain records of all adverse reactions observed in animals or human beings. The records so established shall be kept at least five years and shall be made available to the competent authorities upon request.

5. The marketing authorization holder shall immediately inform the competent authorities, with a view to authorization, of any alteration he proposes to make to the particulars and documents referred to in Articles 12 and 13(1).

la commercialisation, résultent de l'expérience acquise lors de l'emploi du médicament vétérinaire.

2. L'autorisation peut être aussi assortie de l'obligation d'introduire une substance de marquage dans le médicament vétérinaire.

3. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques et à un réexamen annuel, visant à:

- la réalisation d'études complémentaires après l'obtention de l'autorisation,
- la notification des effets indésirables du médicament vétérinaire.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables.

Article 27

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

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

2. À la demande de l'autorité compétente, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché examine en outre les méthodes de détection analytique prévues à l'article 12, paragraphe 3, point h), et propose toute modification qui se révélerait nécessaire pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit immédiatement transmettre à l'autorité compétente tout élément nouveau qui pourrait entraîner une modification des renseignements et documents prévus à l'article 12 et à

Article 28

Authorization shall be valid for five years and shall be renewable for five-year periods, on application by the holder at least three months before the expiry date and after consideration of a dossier updating the information previously submitted.

Article 29

The granting of authorization shall not diminish the general legal liability of the manufacturer and, where appropriate, of the authorization holder.

Article 30

The marketing authorization shall be withheld if examination of the documents and particulars listed in Articles 12 and 13(1) establishes that:

- (a) the veterinary medical product is harmful under the conditions of use stated at the time of application for authorization; or
- (b) has no therapeutic effect or the applicant has not provided sufficient proof of such effect as regards the species of animal which is to be treated; or
- (c) its qualitative or quantitative composition is not as stated; or
- (d) the withdrawal period recommended by the applicant is not long enough to ensure that foodstuffs obtained from the treated animal do not contain residues which might constitute a health hazard to the consumer, or is insufficiently

l'article 13, paragraphe 1, ou du résumé approuvé des caractéristiques du produit. Il informe en particulier sans délai l'autorité compétente de toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente des pays dans lesquels le médicament vétérinaire est commercialisé et de tout effet indésirable grave et inattendu chez les animaux visés ou l'homme.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tout effet indésirable observé chez l'homme ou les animaux. Les registres établis sont conservés au moins cinq ans et sont mis à la disposition des autorités compétentes sur demande.

5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe immédiatement les autorités compétentes, pour autorisation, de toute modification qu'il se propose d'apporter aux renseignements et documents prévus à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1.

Article 28

L'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen d'un dossier de mise à jour des informations communiquées antérieurement.

Article 29

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

Article 30

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des documents et renseignements énumérés à l'article 12 et à l'article 13, paragraphe 1, il apparaît:

- a) que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation, ou
- b) que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur sur l'espèce animale qui doit faire l'objet du traitement, ou

substantiated; or

(e) the veterinary medicinal product is offered for sale for a use prohibited under other Community provisions.

However, pending Community rules, the competent authorities may refuse to grant authorization for a veterinary medicinal product where such action is necessary for the protection of public health, consumer or animal health.

Authorization shall also be withheld if the application documents submitted to the competent authorities do not comply with Articles 12, 13(1) and 15.

CHAPTER 4

Mutual recognition of authorizations

Article 31

1. In order to facilitate the adoption of common decisions by Member States on the authorization of veterinary medicinal products on the basis of the scientific criteria of quality, safety and efficacy, and to achieve thereby the free movement of veterinary medicinal products within the Community, a Committee for Veterinary Medicinal Products, hereinafter referred to as "the Committee", is hereby set up. The Committee shall be part of the Agency.

2. In addition to the other responsibilities conferred upon it by Community law, the Committee shall examine any question relating to the granting, variation, suspension or withdrawal of marketing authorization which is submitted to it in accordance with the provisions of this Directive. It shall also examine any question relating to tests of veterinary medicinal products.

3. The Committee shall adopt its own rules of procedure.

c) que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou

d) que le temps d'attente indiqué par le demandeur est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur ou est insuffisamment justifié, ou

e) que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.

Cependant, en attendant les réglementations communautaires, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire, si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux.

L'autorisation est également refusée si le dossier présenté aux autorités compétentes n'est pas conforme aux dispositions de l'article 12, de l'article 13, paragraphe 1, et de l'article 15.

CHAPITRE 4

Reconnaissance mutuelle des autorisations

Article 31

1. En vue de faciliter l'adoption par les États membres d'une attitude commune en ce qui concerne l'autorisation des médicaments vétérinaires, sur la base des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, et de permettre ainsi la libre circulation des médicaments vétérinaires dans la Communauté, il est institué un comité des médicaments vétérinaires (ci-après dénommé "comité"). Le comité relève de l'agence.

2. En sus des autres responsabilités qui lui sont confiées par le droit communautaire, le comité est chargé d'examiner toutes questions portant sur l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché qui lui sont soumises selon les dispositions de la présente directive. Il peut également examiner toute question relative aux essais de médicaments

Article 32

1. Before submitting an application for mutual recognition of marketing authorizations, the holder of the authorization shall inform the Member State which granted the authorization on which the application is based (hereinafter: the reference Member State) that an application is to be made in accordance with this Directive and shall notify it of any additions to the original dossier; that Member State may require the applicant to provide it with all the particulars and documents necessary to enable it to check that the dossiers filed are identical. In addition, the holder of the authorization shall request the reference Member State which granted the initial authorization to prepare an assessment report in respect of the veterinary medicinal product concerned, or, if necessary, to update it. That Member State shall prepare it within 90 days of receipt of the request. At the same time as the application is submitted in accordance with paragraph 2 the reference Member State which granted the initial authorization shall forward the assessment report to the Member State or Member States concerned by the application.

2. In order to obtain the recognition according to the procedure laid down in this Chapter in one or more of the Member States of a marketing authorization issued by a Member State, the holder of the authorization shall submit an application to the competent authority of the Member State or Member States concerned, together with the information and particulars referred to in Articles 12, 13(1), 14 and 25. He shall testify that the dossier is identical to that accepted by the reference Member State, or shall identify any additions or amendments it may contain. In the latter case, he shall certify that the summary of the product characteristics proposed by him in accordance with Article 14 is identical to that accepted by the reference Member State in accordance with Article 25. Moreover, he shall certify that all the dossiers filed as part of this procedure are identical.

3. The holder of the marketing authorization shall transmit the application to the Agency, inform it of the Member States concerned and of the dates of submission of the application and send it a copy of the authorization granted by the reference Member State. He shall also send the Agency copies of any such authorization which may have been granted by the other Member States in respect of the veterinary medicinal product concerned, and shall indicate whether any application for authorization is currently under consideration in any Member State.

vétérinaires.

3. Le comité établit son règlement intérieur.

Article 32

1. Avant de présenter une demande de reconnaissance d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire informe l'État membre qui a octroyé l'autorisation sur laquelle la demande est fondée (ci-après dénommé "l'État membre de référence") qu'une demande sera déposée conformément à la présente directive et lui indique toutes additions au dossier original; cet État membre peut exiger du demandeur tous les documents et renseignements nécessaires pour lui permettre de vérifier que les dossiers déposés sont identiques.

En outre, le titulaire de l'autorisation demande à l'État membre de référence d'élaborer un rapport d'évaluation pour le médicament vétérinaire concerné ou, au besoin, de mettre à jour le rapport d'évaluation s'il existe. Cet État membre élabore le rapport d'évaluation, ou le met à jour, dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande.

Au moment où la demande est présentée conformément au paragraphe 2, l'État membre de référence transmet le rapport d'évaluation à l'État membre ou aux États membres concernés par la demande.

4. Save in the exceptional case provided for in Article 33(1), each Member State shall recognise the marketing authorization granted by the reference Member State within 90 days of receipt of the application and the assessment report. It shall inform the reference Member State, the other Member States concerned by the application, the Agency, and the holder of the authorization for placing the product on the market.

Article 33

1. Where a Member State considers that there are grounds for supposing that the marketing authorization of the veterinary medicinal product concerned may present a risk to human or animal health or the environment, it shall forthwith inform the applicant, the reference Member State, any other Member States concerned by the application and the Agency. The Member State shall state its reason in detail and shall indicate what action may be necessary to correct any defect in the application.

2. All the Member States concerned shall use their best endeavours to reach agreement on the action to be taken in respect of the application. They shall provide the applicant with the opportunity to make his point of view known orally or in writing. However, if the Member States have not reached agreement within the time-limit referred to in Article 32(4) they shall forthwith refer the matter to the Agency, for referral to the Committee, for the application of the procedure laid down in Article 36.

3. Within the time-limit referred to in Article 32(4), the Member States concerned shall provide the Committee with a detailed statement of the matters on which they have been unable to reach agreement and the reasons for their

2. Afin d'obtenir la reconnaissance, selon les procédures prévues au présent chapitre, par un ou plusieurs États membres de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par un État membre, le titulaire de l'autorisation soumet une demande à l'autorité compétente du ou des États membres concernés, ainsi que les informations et documents visés à l'article 12, à l'article 13, paragraphe 1, à l'article 14 et à l'article 25. Il atteste l'identité de ce dossier avec celui accepté par l'État membre de référence ou identifie les additions ou modifications qu'il contient. Dans ce dernier cas, il certifie que le résumé des caractéristiques du produit qu'il a proposé selon l'article 14 est identique à celui qui a été accepté par l'État membre de référence selon l'article 25. De plus, il certifie que tous les dossiers déposés dans le cadre de cette procédure sont identiques.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique la demande à l'agence, l'informe des États membres concernés et des dates de dépôt des demandes et lui fait parvenir une copie de l'autorisation octroyée par l'État membre de référence. Il fait également parvenir à l'agence les copies de toutes les autorisations de mise sur le marché accordées par les autres États membres pour le médicament vétérinaire en question et indique si une demande d'autorisation est déjà à l'examen dans un État membre.

4. Sauf dans le cas exceptionnel visé à l'article 33, paragraphe 1, chaque État membre reconnaît l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de la demande et du rapport d'évaluation. Il en informe l'État membre de référence, les autres États membres concernés par la demande, l'agence et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 33

1. Lorsqu'un État membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement,

disagreement. The applicant shall be provided with a copy of this information.

4. As soon as he is informed that the matter has been referred to the Committee, the applicant shall forthwith forward to the Committee a copy of the information and particulars referred to in Article 32(2).

Article 34

If several applications submitted in accordance with Articles 12, 13(1) and 14 have been made for marketing authorization for a particular veterinary medicinal product and Member States have adopted divergent decisions concerning the authorization of that veterinary medicinal product, or suspension or withdrawal of that authorization, a Member State, or the Commission, or the marketing authorization holder may refer the matter to the Committee for application of the procedure laid down in Article 36.

The Member State concerned, the marketing authorization holder or the Commission shall clearly identify the question which is referred to the Committee for consideration and, if appropriate, shall inform the aforementioned holder thereof.

The Member States and the marketing authorization holder shall forward to the Committee all available information relating to the matter in question.

Article 35

il en informe immédiatement le demandeur, l'État membre de référence, les autres États membres concernés par la demande et l'agence. L'État membre motive sa position de façon détaillée et indique quelles mesures seraient susceptibles de corriger les insuffisances de la demande.

2. Tous les États membres concernés déploient tous leurs efforts pour se mettre d'accord sur les mesures à prendre concernant la demande. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Cependant, si les États membres ne sont pas parvenus à un accord dans le délai visé à l'article 32, paragraphe 4, ils en informent immédiatement l'agence en vue de la saisine du comité, pour application de la procédure prévue à l'article 36.

3. Dans le délai visé à l'article 32, paragraphe 4, les États membres concernés doivent fournir au comité une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord. Une copie de ce document est fournie au demandeur.

4. Dès qu'il est informé que la question a été soumise au comité, le demandeur lui communique immédiatement copie des renseignements et documents visés à l'article 32, paragraphe 2.

Article 34

Lorsqu'un même médicament vétérinaire fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 12, à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 14, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre ou la Commission ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 36.

L'État membre concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou la Commission identifie clairement la question soumise au comité pour avis et, le cas échéant, en informe le titulaire.

Les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

The Member States or the Commission or the applicant or holder of the marketing authorization may, in specific cases where the interests of the Community are involved, refer the matter to the Committee for the application of the procedure laid down in Article 36 before reaching a decision on a request for a marketing authorization or on the suspension or withdrawal of an authorization, or on any other variations to the terms of a marketing authorization which appears necessary, in particular to take account of the information collected in accordance with Title VII.

The Member State concerned or the Commission shall clearly identify the question which is referred to the Committee for consideration and shall inform the marketing authorization holder.

The Member States and the holder shall forward to the Committee all available information relating to the matter in question.

Article 36

1. When reference is made to the procedure described in this Article, the Committee shall consider the matter concerned and issue a reasoned opinion within 90 days of the date on which the matter was referred to it.

However, in cases submitted to the Committee in accordance with Articles 34 and 35, this period may be extended by 90 days.

In case of urgency, on a proposal from its Chairman, the Committee may agree to a shorter deadline.

2. In order to consider the matter, the Committee may appoint one of its members to act as rapporteur. The Committee may also appoint individual experts to advise it on specific questions. When appointing experts, the Committee shall define their tasks and specify the time-limit for the completion of these tasks.

3. In the cases referred to in Articles 33 and 34, before issuing its opinion, the

fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

Article 35

Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 36 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies selon le titre VII.

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

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

Article 36

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure décrite au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date de soumission de la question.

Cependant, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 34 et 35, ce délai peut être prorogé de quatre-vingt-dix jours.

En cas d'urgence, sur proposition de son président, le comité peut décider d'un

<p>Committee shall provide the marketing authorization holder with an opportunity to present written or oral explanations.</p>	<p>délai plus court.</p>
<p>In the case referred to in Article 35, the marketing authorization holder may be asked to explain himself orally or in writing.</p>	<p>2. Afin d'examiner la question, le comité peut désigner l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. En désignant ces experts, le comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de ces tâches.</p>
<p>If it considers it appropriate, the Committee may invite any other person to provide information relating to the matter before it.</p>	<p>3. Dans les cas visés aux articles 33 et 34, avant d'émettre son avis, le comité offre au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales.</p>
<p>The Committee may suspend the time-limit referred to in paragraph 1 in order to allow the marketing authorization holder to prepare explanations.</p>	<p>Dans le cas visé à l'article 35, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut être appelé à s'expliquer oralement ou par écrit.</p>
<p>4. The Agency shall forthwith inform the marketing authorization holder where the opinion of the Committee is that:</p>	<p>En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur le sujet.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - the application does not satisfy the criteria for authorization, or 	<p>Le comité peut suspendre le délai visé au paragraphe 1 pour permettre au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de préparer ses explications.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - the summary of the product characteristics proposed by the applicant in accordance with Article 14 should be amended, or 	<p>4. L'agence informe immédiatement le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - the authorization should be granted subject to conditions, with regard to conditions considered essential for the safe and effective use of the veterinary medicinal product including pharmacovigilance, or 	<ul style="list-style-type: none"> - la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation,
<ul style="list-style-type: none"> - a marketing authorization should be suspended, varied or withdrawn. 	<p>ou</p>
<p>Within 15 days of the receipt of the opinion, the holder may notify the Agency in writing of his intention to appeal. In that case, he shall forward the detailed grounds for appeal to the Agency within 60 days of receipt of the opinion. Within 60 days of receipt of the grounds for appeal, the Committee shall consider whether its opinion should be revised, and the conclusions reached on the appeal shall be annexed to the assessment report referred to in paragraph 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur selon l'article 14 doit être modifié,
<p>5. Within 30 days of its adoption, the Agency shall forward the final opinion of the Committee to the Member States, the Commission and the marketing authorization holder together with a report describing the assessment of the veterinary medicinal product and the reasons for its conclusions.</p>	<p>ou</p>
<p>In the event of an opinion in favour of granting or maintaining an authorization to place the veterinary medicinal product concerned on the market, the following documents shall be annexed to the opinion:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - l'autorisation doit être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament vétérinaire y compris la pharmacovigilance,
<p>(a) a draft summary of the product characteristics, as referred to in Article 14; where necessary this will reflect differences in the veterinary conditions pertaining in the Member States;</p>	<p>ou</p>
<p>(b) any conditions affecting the authorization within the meaning of paragraph 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - l'autorisation de mise sur le marché doit être suspendue, modifiée ou retirée.
	<p>Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le titulaire peut notifier par écrit à</p>

Article 37

Within 30 days of receipt of the opinion, the Commission shall prepare a draft of the decision to be taken in respect of the application, taking into account Community law.

In the event of a draft decision which envisages the granting of marketing authorization, the documents referred to in Article 36(5)(2), (a) and (b) shall be annexed.

Where, exceptionally, the draft decision is not in accordance with the opinion of the Agency, the Commission shall also annex a detailed explanation of the reasons for the differences.

The draft decision shall be forwarded to the Member States and the applicant.

Article 38

1. A final decision on the application shall be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

2. The rules of procedure of the Standing Committee set up by Article 89(1) shall be adjusted to take account of the tasks incumbent upon it in accordance with this Chapter.

These adjustments shall involve the following:

- except in cases referred to in the third paragraph of Article 37, the opinion of the Standing Committee shall be obtained in writing,
- each Member State is allowed at least 28 days to forward written observations on the draft decision of the Commission,
- each Member State is able to require in writing that the draft decision be discussed by the Standing Committee, giving its reasons in detail.

Where, in the opinion of the Commission, the written observations of a Member State raise important new questions of a scientific or technical nature which have

l'agence son intention de former un recours. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis. Dans les soixante jours suivant la réception des motifs du recours, le comité examine si son avis doit être révisé et les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5.

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

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

- a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 14; au besoin, ce projet traduira les différences entre les conditions vétérinaires existant dans les États membres;
- b) le cas échéant, les conditions auxquelles l'autorisation serait soumise au sens du paragraphe 4.

Article 37

Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire.

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

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

Le projet de décision est transmis aux États membres et au demandeur.

Article 38

1. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

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

not been addressed in the opinion of the Agency, the Chairman shall suspend the procedure and refer the application back to the Agency for further consideration.

The provisions necessary for the implementation of this paragraph shall be adopted by the Commission in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

3. A decision as referred to in paragraph 1 shall be addressed to the Member States concerned by the matter and communicated to the marketing authorization holder. The Member States shall either grant or withdraw marketing authorization, or vary the terms of a marketing authorization as necessary to comply with the decision within 30 days of its notification. They shall inform the Commission and the Agency thereof.

Article 39

1. Any application by the marketing authorization holder to vary a marketing authorization which has been granted in accordance with the provisions of this Chapter shall be submitted to all the Member States which have previously authorized the veterinary medicinal product concerned.

The Commission shall, in consultation with the Agency, adopt appropriate arrangements for the examination of variations to the terms of a marketing authorization.

These arrangements shall include a notification system or administration procedures concerning minor variations and define precisely the concept of "a minor variation".

These arrangements shall be adopted by the Commission in the form of an implementing regulation in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

2. In case of arbitration submitted to the Commission, the procedure laid down in Articles 36, 37 and 38 shall apply by analogy to variations made to marketing authorizations.

présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

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

- les États membres disposent d'un délai de vingt-huit jours au moins pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision,

- les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent, cette demande étant dûment motivée.

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

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

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée aux États membres concernés et communiquée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant la notification de celle-ci. Ils en informent la Commission et l'agence.

Article 39

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

Article 40

1. Where a Member State considers that the variation of the terms of a marketing authorization which has been granted in accordance with the provisions of this Chapter or its suspension or withdrawal is necessary for the protection of human or animal health or the environment, the Member State concerned shall forthwith refer the matter to the Agency for the application of the procedures laid down in Articles 36, 37 and 38.

2. Without prejudice to the provisions of Article 35, in exceptional cases, where urgent action is essential to protect human or animal health or the environment, until a definitive decision is adopted, a Member State may suspend the marketing and the use of the veterinary medicinal product concerned on its territory. It shall inform the Commission and the other Member States no later than the following working day of the reasons for its action.

Article 41

Articles 39 and 40 shall apply by analogy to veterinary medicinal products authorized by Member States following an opinion of the Committee given in accordance with Article 4 of Directive 87/22/EEC before 1 January 1995.

Article 42

1. The Agency shall publish an annual report on the operation of the procedures laid down in this Chapter and shall forward it to the European Parliament and the Council for information.

2. By 1 January 2001, the Commission shall publish a detailed review of the

ont déjà autorisé le médicament vétérinaire concerné.

La Commission, après consultation de l'agence, prend des arrangements appropriés pour l'examen des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces arrangements comprennent un système de notification ou des procédures administratives concernant les changements mineurs et définissent avec précision la notion de "changement mineur".

La Commission adopte ces arrangements par voie de règlement d'exécution conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

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

Article 40

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

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

Article 41

operation of the procedures laid down in this Chapter and shall propose any amendments which may be necessary to improve these procedures.

The Council shall decide, under the conditions provided for in the Treaty, on the Commission proposal within one year of its submission.

Article 43

The provisions of Articles 31 to 38 shall not apply to homeopathic veterinary medicinal products referred to in Article 19(2).

TITLE IV

MANUFACTURE AND IMPORTS

Article 44

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the manufacture of veterinary medicinal products in their territory is subject to the holding of an authorization. This manufacturing authorization shall likewise be required for veterinary medicinal products intended for export.

2. The authorization referred to in paragraph 1 shall be required both for total and partial manufacture and for the various processes of dividing up, packaging or presentation.

However, such authorization shall not be required for preparation, dividing up, changes in packaging or presentation where these processes are carried out solely for retail supply by pharmacists in dispensing pharmacies or by persons legally authorized in the Member States to carry out such processes.

3. The authorization referred to in paragraph 1 shall also be required for imports from third countries into a Member State; this Title and Article 83 shall apply to such imports in the same way as to manufacture.

Member States shall take all appropriate measures to ensure that veterinary medicinal products brought into their territory from a third country and destined for another Member State are accompanied by a copy of the authorization referred to in paragraph 1.

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

Article 42

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

2. Avant le 1er janvier 2001, la Commission publie un rapport détaillé sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et propose toute modification nécessaire pour améliorer ces procédures.

Le Conseil statue, dans les conditions prévues au traité, sur la proposition de la Commission dans l'année suivant sa transmission.

Article 43

Les dispositions des articles 31 à 38 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 19, paragraphe 2.

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 44

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

Article 45

In order to obtain the manufacturing authorization, the applicant shall meet at least the following requirements:

(a) he shall specify the veterinary medicinal products and pharmaceutical forms which are to be manufactured or imported and also the place where they are to be manufactured and/or controlled;

(b) he shall have at his disposal, for the manufacture or import of the above, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the legal requirements which the Member State concerned lays down as regards both manufacture and control and the storage of products, in accordance with Article 24;

(c) he shall have at his disposal the services of at least one qualified person within the meaning of Article 52.

The applicant shall provide particulars in his application to establish his compliance with the above requirements.

Article 46

1. The competent authority of the Member State shall not issue the manufacturing authorization until it has established the accuracy of the particulars supplied pursuant to Article 45 by means of an inquiry carried out by its representatives.

2. In order to ensure that the requirements referred to in Article 45 are complied with, authorization may be made conditional on the fulfilment of certain obligations imposed either when authorization is granted or at a later date.

3. The authorization shall apply only to the premises specified in the application and to the veterinary medicinal products and pharmaceutical forms specified in that application.

Article 47

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

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

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

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

Article 45

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

a) spécifier les médicaments vétérinaires et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle;

b) disposer, pour leur fabrication ou leur importation, des locaux, de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants répondant aux exigences légales que l'État membre concerné prévoit, tant du point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, dans le respect des dispositions de l'article 24;

c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 52.

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

Article 46

The Member States shall take all appropriate measures to ensure that the time taken for the procedure for granting the manufacturing authorization does not exceed 90 days from the day on which the competent authority receives the application.

Article 48

If the holder of the manufacturing authorization requests a change in any of the particulars referred to in Article 45, first paragraph, (a) and (b), the time taken for the procedure relating to this request shall not exceed 30 days. In exceptional cases, this period of time may be extended to 90 days.

Article 49

The competent authority of the Member States may require from the applicant further information concerning both the particulars supplied pursuant to Article 45 and the qualified person referred to in Article 52; where the competent authority concerned exercises this right, application of the time-limits referred to in Articles 47 and 48 shall be suspended until the additional data required have been supplied.

Article 50

The holder of a manufacturing authorization shall at least be obliged to:

- (a) have at his disposal the services of staff complying with the legal requirements existing in the Member State concerned as regards both manufacture and controls;
- (b) dispose of the authorized veterinary medicinal products only in accordance with the legislation of the Member States concerned;

1. L'autorité compétente de l'État membre ne délivre l'autorisation de fabrication qu'après s'être assurée, par une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application de l'article 45 sont exacts.

2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 45, de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à sa délivrance.

3. L'autorisation ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans la demande ainsi qu'aux médicaments vétérinaires et aux formes pharmaceutiques indiqués dans cette même demande.

Article 47

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

Article 48

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

Article 49

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

(c) give prior notice to the competent authority of any changes which he may wish to make to any of the particulars supplied pursuant to Article 45; the competent authority shall, in any event, be immediately informed if the qualified person referred to in Article 52 is replaced unexpectedly;

(d) allow the representatives of the competent authority of the Member State concerned access to his premises at any time;

(e) enable the qualified person referred to in Article 52 to carry out his duties, particularly by placing at his disposal all the necessary facilities;

(f) comply with the principles and the guidelines of good manufacturing practice for medicinal products laid down by Community law;

(g) keep detailed records of all veterinary medicinal products supplied by him, including samples, in accordance with the laws of the countries of destination.

The following information at least shall be recorded in respect of each transaction, whether or not it is made for payment:

- date,

- name of the veterinary medicinal product,

- quantity supplied,

- name and address of the recipient,

- batch number.

These records shall be available for inspection by the competent authorities for a period of at least three years.

Article 51

The principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products referred to in Article 50(f) shall be adopted in the form of a Directive addressed to the Member States in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

Detailed guidelines shall be published by the Commission and revised as

complémentaires requises aient été fournies.

Article 50

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

a) de disposer du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'État membre concerné tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;

b) de ne céder les médicaments vétérinaires autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés;

c) d'informer préalablement l'autorité compétente de toute modification qu'il désirerait apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 45; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 52;

d) de rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux agents de l'autorité compétente de l'État membre concerné;

e) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 52 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

f) de respecter les principes et les lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire;

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

- date,

- dénomination du médicament vétérinaire,

- quantité fournie,

- nom et adresse du destinataire,

- numéro du lot.

appropriate to take account of scientific and technical progress.

Article 52

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the holder of the manufacturing authorization has permanently and continuously at his disposal the services of at least one qualified person who fulfils the conditions laid down in Article 53 and is responsible, in particular, for carrying out the duties specified in Article 55.

2. If he personally fulfils the conditions laid down in Article 53, the holder of the authorization may himself assume the responsibility referred to in paragraph 1.

Article 53

1. Member States shall ensure that the qualified person referred to in Article 52 fulfils the minimum conditions of qualification set out in paragraphs 2 and 3.

2. The qualified person shall be in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course of study, or a course recognized as equivalent by the Member State concerned, extending over a period of at least four years of theoretical and practical study in one of the following scientific disciplines: pharmacy, medicine, veterinary science, chemistry, pharmaceutical chemistry and technology, biology.

However, the minimum duration of the university course may be three and a half years where the course is followed by a period of theoretical and practical training of at least one year and includes a training period of at least six months in a pharmacy open to the public, corroborated by an examination at university level.

Where two university or recognized equivalent courses coexist in a Member State and where one of these extends over four years and the other over three years, the diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of the three-year university course or its recognized equivalent shall be considered to fulfil the condition of duration referred to in the first subparagraph in so far as the diplomas, certificates or other evidence of formal qualifications awarded on completion of both courses are recognized as equivalent by the State in question.

The course shall include theoretical and practical tuition bearing upon at least the following basic subjects:

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

Article 51

Les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires, visés à l'article 50, point f), sont adoptés sous la forme d'une directive selon la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2. Des lignes directrices détaillées, conformes à ces principes, sont publiées par la Commission et révisées en cas de besoin pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

Article 52

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

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

Article 53

- experimental physics,
- general and inorganic chemistry,
- organic chemistry,
- analytical chemistry,
- pharmaceutical chemistry, including analysis of medicinal products,
- general and applied biochemistry (medical),
- physiology,
- microbiology,
- pharmacology,
- pharmaceutical technology,
- toxicology,
- pharmacognosy (study of the composition and effects of the active principles of natural substances of plant and animal origin).

Tuition in these subjects should be so balanced as to enable the person concerned to fulfil the obligations specified in Article 55.

In so far as certain diplomas, certificates or other evidence of formal qualifications mentioned in this paragraph do not fulfil the criteria laid down above, the competent authority of the Member State shall ensure that the person concerned provides evidence that he has, in the subjects involved, the knowledge required for the manufacture and control of veterinary medicinal products.

1. Les États membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 52 répond aux conditions minimales de qualification prévues aux paragraphes 2 et 3.
2. La personne qualifiée doit être en possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire, ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre intéressé, s'étendant sur une durée minimale de quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

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

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

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

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

3. The qualified person shall have acquired practical experience over at least two years, in one or more undertakings which are authorized manufacturers, in the activities of qualitative analysis of medicinal products, of quantitative analysis of active substances and of the testing and checking necessary to ensure the quality of veterinary medicinal products.

The duration of practical experience may be reduced by one year where a university course lasts for at least five years and by a year and a half where the course lasts for at least six years.

Article 54

1. A person engaging, in a Member State, in the activities of the person referred to in Article 52 at the date on which Directive 81/851/EEC became applicable, without complying with the provisions of Article 53 shall be eligible to continue to engage in those activities in the State concerned.

2. The holder of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course - or a course recognized as equivalent by the Member State concerned - in a scientific discipline allowing him to engage in the activities of the person referred to in Article 52 in accordance with the laws of that State may - if he began his course prior to 9 October 1981 - be considered as qualified to carry out in that State the duties of the person referred to in Article 52, provided that he has previously engaged in the following activities for at least two years before 9 October 1991 in one or more undertakings with a manufacturing authorization; production supervision and/or qualitative and quantitative analysis of active substances, and the necessary testing and checking under the direct authority of a person as referred to in Article 52 to ensure the quality of veterinary medicinal products.

If the person concerned has acquired the practical experience referred to in the first subparagraph before 9 October 1971, a further one year's practical experience in accordance with the conditions referred to in the first subparagraph shall be completed by him immediately before he engages in such activities.

Article 55

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the qualified person referred to in Article 52 is, without prejudice to his relationship with the holder of the manufacturing authorization, responsible, in the context of the procedures referred to in Article 56, for ensuring that:

- technologie pharmaceutique,

- toxicologie,

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

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

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

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

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

Article 54

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 52 au moment de la mise en application de la directive 81/851/CEE, sans répondre aux dispositions de l'article 53, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités dans cet État.

(a) in the case of veterinary medicinal products manufactured within the Member State concerned, each batch of veterinary medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the laws in force in that Member State and in accordance with the requirements of the marketing authorization;

(b) in the case of veterinary medicinal products coming from third countries, each production batch imported has undergone in the importing Member State a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of veterinary medicinal products in accordance with the requirements of the marketing authorization.

Batches of veterinary medicinal products which have undergone such controls in a Member State shall be exempt from the above controls if they are placed on the market in another Member State, accompanied by the control reports signed by the qualified person.

2. In the case of veterinary medicinal products imported from a third country, where appropriate arrangements have been made by the Community with the exporting country to ensure that the manufacturer of the veterinary medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the Community and to ensure that the controls referred to under point (b) of the first subparagraph of paragraph 1 have been carried out in the exporting country, the qualified person may be relieved of responsibility for carrying out those controls.

3. In all cases, and particularly where the veterinary medicinal products are released for sale, the qualified person shall certify, in a register or equivalent document provided for the purpose, that each production batch satisfies the provisions of this Article; the said register or equivalent document shall be kept up to date as operations are carried out and shall remain at the disposal of the representatives of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member State concerned and, in any event, for at least five years.

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

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

Article 55

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

a) dans le cas de médicaments vétérinaires fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments vétérinaires a été fabriqué et contrôlé

Article 56

Member States shall ensure that the obligations of qualified persons referred to in Article 52 are fulfilled, either by means of appropriate administrative measures or by making such persons subject to a professional code of conduct.

Member States may provide for the temporary suspension of such a person upon the commencement of administrative or disciplinary proceedings against him for failure to fulfil his obligations.

Article 57

The provisions of this Title shall apply to homeopathic veterinary medicinal products.

TITLE V

LABELLING AND PACKAGE INSERT

Article 58

1. The following information, which shall conform with the particulars and documents provided pursuant to Articles 12 and 13(1) and be approved by the

conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché;
b) dans le cas de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans l'État membre importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments vétérinaires dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

Article 56

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

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

Article 57

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

competent authorities, shall appear in legible characters on containers and outer packages of medicinal products:

(a) Name of the veterinary medicinal product, which may be a brand name or a non-proprietary name accompanied by a trade mark or the name of the manufacturer, or a scientific name or formula, with or without a trade mark, or the name of the manufacturer.

Where the special name of a medicinal product containing only one active substance is a brand name, this name must be accompanied in legible characters by the international non-propriety name recommended by the World Health Organization, where such name exists or, where no such name exists, by the usual non-proprietary name;

(b) A statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit or according to the form of administration for a particular volume or weight, using the international non-proprietary names recommended by the World Health Organization, where such names exist or, where no such names exist, the usual non-proprietary names;

(c) Manufacturer's batch number;

(d) Marketing authorization number;

(e) Name or corporate name and permanent address or registered place of business of the marketing authorization holder and of the manufacturer, if different;

(f) The species of animal for which the veterinary medicinal product is intended; the method and route of administration;

(g) The withdrawal period, even if nil, in the case of veterinary medicinal products administered to food-producing animals;

(h) Expiry date, in plain language;

(i) Special storage precautions, if any;

(j) Special precautions for disposal of unused medicinal products or waste material from medicinal products, if any;

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 58

1. Les récipients et les emballages extérieurs des médicaments vétérinaires doivent porter en caractères lisibles les informations suivantes, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, et approuvées par les autorités compétentes:

a) la dénomination du médicament, qui peut être un nom de fantaisie ou une dénomination commune, assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique ou formule, assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque la dénomination particulière d'un médicament ne contenant qu'une substance active est un nom de fantaisie, ce nom doit être assorti, en caractères lisibles, de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, quand elle existe, ou, à défaut, de la dénomination commune usuelle;

b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé, quand elles existent, ou à défaut, la dénomination commune usuelle;

c) le numéro du lot de fabrication;

d) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;

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

(k) Particulars required to be indicated pursuant to Article 26(1), if any;

(l) The words "For animal treatment only".

2. The pharmaceutical form and the contents by weight, volume or number of dose-units need only be shown on the outer package.

3. The provisions of Part 1, A of Annex I, in so far as they concern the qualitative and quantitative composition of veterinary medicinal products in respect of active substances, shall apply to the particulars provided for in paragraph 1(b).

4. The particulars mentioned in paragraph 1(f) to (l) shall appear on the outer package and on the container of the medicinal products in the language or languages of the country in which they are placed on the market.

Article 59

1. As regards ampoules, the particulars listed in the first paragraph of Article 58 (1) shall be given on the outer package. On the containers, however, only the following particulars shall be necessary:

- name of veterinary medicinal product,

- quantity of the active substances,

- route of administration,

- manufacturer's batch number,

- date of expiry,

- the words "For animal treatment only".

2. As regards small single-dose containers, other than ampoules, on which it is impossible to give the particulars mentioned in paragraph 1, the requirements of Article 58(1), (2) and (3), shall apply only to the outer package.

3. The particulars mentioned in the third and sixth indents of paragraph 1 shall appear on the outer package and on the container of the medicinal products in the language or languages of the country in which they are placed on the market.

f) les espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, le mode et la voie d'administration;

g) le temps d'attente, même s'il est égal à zéro, pour les médicaments vétérinaires administrés aux animaux producteurs d'aliments;

h) la date de péremption en clair;

i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

j) les précautions particulières d'élimination de médicaments inutilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu;

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

l) la mention "à usage vétérinaire".

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

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

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

Article 59

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

- la dénomination du médicament vétérinaire,

- la quantité des substances actives,

- la voie d'administration,

- le numéro du lot de fabrication,

Article 60

Where there is no outer package, all the particulars which should feature on such a package pursuant to the Articles 58 and 59 shall be shown on the container.

Article 61

1. The inclusion of a package insert in the packaging of veterinary medicinal products shall be obligatory unless all the information required by this Article can be conveyed on the container and the external packaging. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the insert relates solely to the veterinary medicinal product with which it is included. The insert shall be in the official language or languages of the Member State in which the medicinal product is marketed.

2. The package insert shall contain at least the following information, which shall conform to the particulars and documents provided pursuant to Articles 12 and 13(1) and be approved by the competent authorities:

(a) name or corporate name and permanent address or registered place of business of the marketing authorization holder and of the manufacturer, if different;

(b) name of the veterinary medicinal product and a statement of its active substances expressed qualitatively and quantitatively;

The international non-proprietary names recommended by the World Health Organization shall be used wherever they exist;

(c) the therapeutic indications;

(d) contra-indications and adverse reactions in so far as these particulars are necessary for the use of the veterinary medicinal product;

(e) the species of animal for which the veterinary medicinal product is intended, the dosage for each species, the method and route of administration and advice on correct administration, if necessary;

- la date de péremption,
- la mention "à usage vétérinaire".

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

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

Article 60

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

Article 61

1. Il est obligatoire de joindre une notice au conditionnement du médicament vétérinaire, à moins que tous les renseignements exigés en vertu du présent article figurent sur le récipient et les emballages extérieurs. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que la notice ne concerne que le médicament vétérinaire auquel elle est jointe. La notice doit être rédigée dans la langue ou les langues officielles de l'État membre dans lequel le médicament est mis sur le marché.

2. La notice doit comporter au moins les informations suivantes, conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, et approuvées par les autorités compétentes:

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

(f) the withdrawal period, even if this is nil, in the case of veterinary medicinal products administered to food-producing animals;
(g) special storage precautions, if any;

(h) particulars required to be indicated pursuant to Article 26(1), if any;

(i) special precautions for the disposal of unused medicinal products or waste materials from medicinal products, if any.

3. The particulars referred to in paragraph 2 shall appear in the language or languages of the country in which the product is marketed. The other information shall be clearly separate from such particulars.

Article 62

Where the provisions of this Title are not observed and a formal notice addressed to the person concerned has been ineffectual, the competent authorities of the Member States may suspend or withdraw marketing authorization.

Article 63

The requirements of Member States concerning conditions of supply to the public, the marking of prices on medicinal products for veterinary use and industrial property rights shall not be affected by the provisions of this Title.

Article 64

1. Without prejudice to paragraph 2, homeopathic veterinary medicinal products shall be labelled in accordance with the provisions of this title and identified by the inclusion on their labels, in clearly legible form, of the words "homeopathic medicinal product for veterinary use".

2. In addition to the clear mention of the words "homeopathic veterinary medicinal product without approved therapeutic indications", the labelling and, where appropriate, package insert for the homeopathic veterinary medicinal products referred to in Article 17(1) shall bear the following information and no

b) dénomination et composition qualitative et quantitative du médicament vétérinaire en substances actives.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées chaque fois que ces dénominations existent;

c) indications thérapeutiques;

d) contre-indications et effets indésirables, dans la mesure où ces informations sont nécessaires pour l'utilisation du médicament vétérinaire;

e) espèces animales auxquelles le médicament vétérinaire est destiné, posologie en fonction de ces espèces, mode et voie d'administration, indications pour une administration correcte, s'il y a lieu;

f) temps d'attente, même s'ils sont égaux à zéro, pour les médicaments vétérinaires administrés à des animaux producteurs d'aliments;

g) précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

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

i) précautions particulières pour l'élimination de médicaments inutilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu.

3. Les informations visées au paragraphe 2 doivent être rédigées dans la ou les langues du pays de mise sur le marché. Les autres informations doivent être nettement séparées de ces informations.

Article 62

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

Article 63

other information:

- the scientific name of the stock or stocks followed by the degree of dilution, using the symbols of the pharmacopoeia used in accordance with point 8 of Article 1,
 - name and address of the marketing authorization holder and, where appropriate, of the manufacturer,
 - method of administration and, if necessary, route,
 - expiry date, in clear terms (month, year),
-
- pharmaceutical form,
-
- contents of the sales presentation,
-
- special storage precautions, if any,
-
- target species,
 - a special warning if necessary for the medicinal product,
 - manufacturer's batch number,
 - registration number.

TITLE VI

POSSESSION, WHOLESALE DISTRIBUTION AND DISPENSING OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 65

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that wholesale distribution of veterinary medicinal products is subject to the holding of an authorization and to ensure that the time taken for the procedure for granting this authorization does not exceed 90 days from the date on which the competent authority receives the application.

Member States may exclude supplies of small quantities of veterinary medicinal products from one retailer to another from the scope of the definition of wholesale distribution.

2. In order to obtain the authorization for distribution, the applicant shall have at

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

Article 64

1. Sans préjudice du paragraphe 2, les médicaments homéopathiques vétérinaires doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent titre et identifiés, sur leur étiquetage, par la mention "médicament homéopathique à usage vétérinaire" en caractères clairs et lisibles.
 2. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 17, paragraphe 1, portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes, outre l'indication très apparente "médicament homéopathique vétérinaire sans indication thérapeutique approuvée":
 - dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en utilisant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1er, point 8,
 - nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant,
 - mode d'administration et, si nécessaire, voie d'administration,
 - date de péremption en clair (mois, année),
 - forme pharmaceutique,
 - contenance du modèle de vente,
 - précautions particulières de conservation, s'il y a lieu,
 - espèces cibles,
 - mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament,
- numéro du lot de fabrication,
 - numéro d'enregistrement.

TITRE VI

his disposal technically competent staff and suitable and sufficient premises complying with the requirements laid down in the Member State concerned as regards the storage and handling of veterinary medicinal products.

3. The holder of the authorization for distribution shall be required to keep detailed records. The following minimum information shall be recorded in respect of each incoming or outgoing transaction:

- (a) date;
- (b) precise identity of the veterinary medicinal product;
- (c) manufacturer's batch number, expiry date;
- (d) quantity received or supplied;
- (e) name and address of the supplier or recipient.

At least once a year a detailed audit shall be carried out to compare incoming and outgoing medicinal supplies with supplies currently held in stock, any discrepancies being recorded.

These records shall be available for inspection by the competent authorities for a period of at least three years.

4. Member States shall take all appropriate measures to ensure that wholesalers supply veterinary medicinal products only to persons permitted to carry out retail activities in accordance with Article 66, or to other persons who are lawfully permitted to receive veterinary medicinal products from wholesalers.

Article 66

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the retail supply of veterinary medicinal products is conducted only by persons who are permitted to carry out such operations by the legislation of the Member State concerned.

2. Any person permitted under paragraph 1 to sell veterinary medicinal products

DÉTENTION, DISTRIBUTION EN GROS ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Article 65

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

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

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

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

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

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

Cette comptabilité est tenue à la disposition des autorités compétentes, à des

shall be required to keep detailed records. The following information shall be recorded in respect of each incoming or outgoing transaction:

- (a) date;
- (b) precise identity of the veterinary medicinal product;
- (c) manufacturer's batch number;
- (d) quantity received or supplied;
- (e) name and address of the supplier or recipient;
- (f) where relevant, name and address of the prescribing veterinarian and a copy of the prescription.

At least once a year a detailed audit shall be carried out, and incoming and outgoing veterinary medicinal products shall be reconciled with products currently held in stock, any discrepancies being recorded.

These records shall be available for inspection by the competent authorities for a period of three years.

3. Member States may limit the number of detailed documenting requirements referred to in paragraph 2. However, these requirements shall always be applied in case of veterinary medicinal products which are intended for administration to food-producing animals and which are available only on veterinary prescription or in respect of which a withdrawal period must be observed.

4. Not later than 1 January 1992, Member States shall communicate to the Commission a list of the veterinary medicinal products which are available without prescription.

After having taken note of the communication from the Member States, the Commission shall examine whether suitable measures should be proposed for drawing up a Community list of such medicinal products.

Article 67

Without prejudice to stricter Community or national rules relating to dispensing

fins d'inspection, durant une période de trois ans, au minimum.

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

Article 66

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

2. Toute personne habilitée en vertu du paragraphe 1 à vendre des médicaments vétérinaires est tenue de tenir une documentation détaillée, comportant, pour chaque transaction d'entrée ou de sortie, les renseignements suivants:

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

f) le cas échéant, nom et adresse du vétérinaire qui prescrit les médicaments et copie de l'ordonnance.

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

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

3. Les États membres peuvent limiter le nombre des exigences concernant la

veterinary medicinal products and to protect human and animal health, a prescription shall be required for dispensing to the public the following veterinary medicinal products;

(a) those products subject to official restrictions on supply or use, such as:

- the restrictions resulting from the implementation of the relevant United Nations conventions on narcotic and psychotropic substances,

- the restrictions on the use of veterinary medicinal products resulting from Community law;

(b) those products in respect of which special precautions must be taken by the veterinarian in order to avoid any unnecessary risk to:

- the target species,

- the person administering the products to the animal,

- the consumer of foodstuffs obtained from the treated animal,

- the environment;

(c) those products intended for treatments or pathological processes which require a precise prior diagnosis or the use of which may cause effects which impede or interfere with subsequent diagnostic or therapeutic measures;

(d) magistral formulae intended for animals.

In addition, a prescription shall be required for new veterinary medicinal products containing an active substance which has been authorized for use in a veterinary medicinal product for less than five years unless, having regard to the information and particulars provided by the applicant, or experience acquired in the practical use of the veterinary medicinal product, the competent authorities are satisfied that none of the criteria referred to in (a) to (d) of the first paragraph apply.

Article 68

1. Member States shall take all measures necessary to ensure that only persons

documentation détaillée visée au paragraphe 2. Toutefois, ces exigences doivent toujours s'appliquer dans le cas des médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments et qui ne peuvent être délivrés que sur la base d'une prescription vétérinaire ou pour lesquels un temps d'attente doit être observé.

4. Au plus tard le 1er janvier 1992, les États membres communiquent à la Commission la liste des médicaments vétérinaires disponibles qui peuvent être obtenus sans prescription.

Après avoir pris acte de la communication des États membres, la Commission examine s'il y a lieu de proposer des mesures adéquates pour l'établissement d'une liste communautaire de tels médicaments.

Article 67

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

a) les médicaments dont la fourniture ou l'utilisation est soumise à des restrictions officielles, telles que:

- les restrictions résultant de la mise en oeuvre des conventions pertinentes des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes,

- les restrictions résultant de la législation communautaire;

b) les médicaments pour lesquels le vétérinaire doit prendre des précautions particulières afin d'éviter tout risque inutile pour:

- l'espèce cible,

- la personne qui administre les médicaments à l'animal,

- le consommateur des aliments obtenus à partir de l'animal traité,

- l'environnement;

c) les médicaments destinés à des traitements ou à des processus pathologiques

empowered under their national legislation in force possess or have under their control veterinary medicinal products or substances which may be used as veterinary medicinal products that have anabolic, anti-infectious, anti-parasitic, anti-inflammatory, hormonal or psychotropic properties.

2. Member States shall maintain a register of manufacturers and dealers permitted to be in possession of active substances which may be used in the manufacture of veterinary medicinal products having the properties referred to in paragraph 1. Such persons must maintain detailed records of all dealings in substances which may be used in the manufacture of veterinary medicinal products and keep these records available for inspection by the competent authorities for a period of at least three years.

3. Any amendments to be made to the list of substances referred to in paragraph 1 shall be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

Article 69

Member States shall ensure that the owners or keepers of food-producing animals can provide proof of purchase, possession and administration of veterinary medicinal products containing the substances set out in Article 68; Member States may extend the scope of this obligation to other veterinary medicinal products.

In particular, Member States may require the maintenance of a record giving at least the following information:

- (a) date;
- (b) name of the veterinary medicinal product;
- (c) quantity;
- (d) name and address of the supplier of the medicinal product;

qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs ou à interférer avec eux;

d) les préparations magistrales destinées aux animaux.

En outre, une ordonnance est exigée pour les nouveaux médicaments vétérinaires contenant une substance active dont l'utilisation dans les médicaments vétérinaires est autorisée depuis moins de cinq ans, à moins que, compte tenu des informations et des détails fournis par le demandeur ou de l'expérience acquise par l'utilisation du médicament dans la pratique, les autorités compétentes ne se soient assurées qu'aucun des critères visés au premier alinéa ne s'applique.

Article 68

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

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

3. Les modifications qu'il convient d'apporter à la liste des substances visées au paragraphe 1 sont adoptées selon la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

Article 69

Les États membres veillent à ce que les propriétaires ou le responsable

(e) identification of the animals treated.

Article 70

Notwithstanding Articles 9 and 67, Member States shall ensure that veterinarians providing services in another Member State can take with them and administer to animals small quantities of ready-made veterinary medicinal products not exceeding daily requirements other than immunological veterinary medicinal products which are not authorized for use in the Member State in which the services are provided (hereinafter: host Member State), providing that the following conditions are satisfied:

- (a) the authorization to place the product on the market provided for in Articles 5, 7 and 8 has been issued by the competent authorities of the Member State in which the veterinarian is established;
- (b) the veterinary medicinal products are transported by the veterinarian in the original manufacturer's packaging;
- (c) the veterinary medicinal products intended for administration to food-producing animals have the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances as the medicinal products authorized in accordance with Articles 5, 7 and 8 in the host Member State;
- (d) the veterinarian providing services in another Member State acquaints himself with the good veterinary practices applied in that Member State and ensures that the withdrawal period specified on the labelling of the veterinary medicinal product concerned is complied with, unless he could reasonably be expected to know that a longer withdrawal period should be specified to comply with these good veterinary practices;
- (e) the veterinarian shall not furnish any veterinary medicinal product to the owner or keeper of the animals treated in the host Member State unless this is permissible on the basis of the rules of the host Member State; in this case he shall, however, supply only in relation to animals under his care and only the minimum quantities of veterinary medicinal product necessary to complete the treatment of animals concerned on that occasion;
- (f) the veterinarian shall be required to keep detailed records of the animals treated, the diagnosis, the veterinary medicinal products administered, the dosage administered, the duration of treatment and the withdrawal period

d'animaux producteurs d'aliments puissent justifier de l'acquisition, de la détention et de l'administration de médicaments vétérinaires contenant les substances énumérées à l'article 68; les États membres peuvent étendre cette obligation à d'autres médicaments vétérinaires.

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

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

Article 70

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

- a) l'autorisation de mise sur le marché visée aux articles 5, 7 et 8 a été délivrée par les autorités compétentes de l'État membre dans lequel le vétérinaire est établi;

applied. These records shall be available for inspection by the competent authorities of the host Member State for a period of at least three years;

(g) the overall range and quantity of veterinary medicinal products carried by the veterinarian shall not exceed that generally required for the daily needs of good veterinary practice.

Article 71

1. In the absence of specific Community legislation concerning the use of immunological veterinary medicinal products for the eradication or control of animal disease, a Member State may, in accordance with its national legislation, prohibit the manufacture, import, possession, sale, supply and/or use of immunological veterinary medicinal products on the whole or part of its territory if it is established that:

(a) the administration of the product to animals will interfere with the implementation of a national programme for the diagnosis, control or eradication of animal disease, or will cause difficulties in certifying the absence of contamination in live animals or in foodstuffs or other products obtained from treated animals;

(b) the disease to which the product is intended to confer immunity is largely absent from the territory in question.

2. The competent authorities of the Member States shall inform the Commission of all instances in which the provisions of paragraph 1 are applied.

TITLE VII

PHARMACOVIGILANCE

b) les médicaments vétérinaires sont transportés par le vétérinaire dans l'emballage initial du fabricant;

c) les médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments ont la même composition qualitative et quantitative, en termes de substances actives, que les médicaments autorisés conformément aux articles 5, 7 et 8 dans l'État membre hôte;

d) le vétérinaire prestataire de services dans un État membre hôte se renseigne sur les bonnes pratiques vétérinaires suivies dans cet État membre et veille au respect du temps d'attente spécifié sur l'étiquette du médicament vétérinaire, à moins qu'il ne puisse raisonnablement être censé savoir qu'un temps d'attente plus long devrait être prescrit conformément à ces bonnes pratiques vétérinaires;

e) le vétérinaire ne fournit aucun médicament vétérinaire aux propriétaires ou aux responsables des animaux traités dans l'État membre hôte, à moins que la réglementation de celui-ci ne l'y autorise; dans ce cas, il ne fournit un médicament vétérinaire que pour les animaux dont il a la charge et uniquement les quantités minimales du médicament nécessaires pour achever le traitement des animaux concernés;

f) le vétérinaire tient des registres détaillés des animaux traités, du diagnostic, des médicaments vétérinaires administrés, de leur dosage, de la durée de traitement et du temps d'attente appliqué. Ces registres sont tenus à la disposition des autorités compétentes de l'État membre hôte, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins;

g) la gamme et la quantité des médicaments vétérinaires transportés par le vétérinaire ne doivent pas excéder le niveau généralement requis par les besoins quotidiens d'une bonne pratique vétérinaire.

Article 71

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

a) l'administration du médicament à des animaux interfère avec un programme national pour le diagnostic, le contrôle ou l'éradication d'une maladie des animaux ou entraînerait des difficultés à certifier l'absence de contamination des

Article 72

1. Member States shall take all appropriate measures to encourage the reporting to the competent authorities of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products.

2. The Member States may impose specific requirements on veterinary practitioners and other health care professionals in respect of the reporting of suspected serious or unexpected adverse reactions and human adverse reactions, in particular where such reporting is a condition of the marketing authorization.

Article 73

In order to ensure the adoption of appropriate regulatory decisions concerning the veterinary medicinal products authorised within the Community, having regard to information obtained about suspected adverse reactions to veterinary medicinal products under normal conditions of use, the Member States shall establish a veterinary pharmacovigilance system. This system shall be used to collect information useful in the surveillance of veterinary medicinal products, with particular reference to adverse reactions in animals and in human beings related to the use of veterinary medicinal products, and to evaluate such information scientifically.

Such information shall be collated with available data on the sale and prescription of veterinary medicinal products.

This system also takes into account any available information related to the lack of expected efficacy, off-label use, investigations of the validity of the withdrawal period and on potential environmental problems, arising from the use of the product, interpreted in accordance with the Commission guidelines referred to in Article 77(1), which may have an impact on the evaluation of their benefits and risks.

Article 74

The marketing authorization holder shall have permanently and continuously at his disposal an appropriately qualified person responsible for pharmacovigilance.

animaux vivants ou des aliments ou d'autres produits obtenus à partir des animaux traités;

b) la maladie contre laquelle le médicament est supposé conférer une immunité est largement absente du territoire en question.

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

TITRE VII

PHARMACOVIGILANCE

Article 72

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

2. Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux vétérinaires et aux autres professionnels de la santé en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés ou des effets indésirables présumés sur l'être humain, en particulier quand la notification est une condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 73

Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées concernant les médicaments vétérinaires autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables présumés des médicaments vétérinaires dans les conditions normales d'emploi, les États membres établissent un système de pharmacovigilance vétérinaire. Ce système est chargé de recueillir des

That qualified person shall be responsible for the following:

(a) the establishment and maintenance of a system which ensures that information about all suspected adverse reactions which are reported to the personnel of the company, including its representatives, is collected and collated in order to be accessible at least at one point within the Community;

(b) the preparation for the competent authorities of the reports referred to in Article 75, in such form as may be laid down by those authorities, in accordance with the guidance referred to in Article 77(1);

(c) ensuring that any request from the competent authorities for the provision of additional information necessary for the evaluation of the benefits and risks afforded by a veterinary medicinal product is answered fully and promptly, including the provision of information about the volume of sales or prescriptions of the veterinary medicinal product concerned;

(d) the provision to the competent authorities, of any other information relevant to the evaluation of the benefits and risks afforded by a veterinary medicinal product, including appropriate information on post-marketing surveillance studies.

Article 75

1. The marketing authorization holder shall be required to maintain detailed records of all suspected adverse reactions occurring either in the Community or in a third country.

2. The marketing authorization holder shall be required to record and to report all suspected serious adverse reactions and human adverse reactions related to the use of veterinary medicinal products, of which he can reasonably be expected to have knowledge, or which are brought to his attention, immediately to the competent authority of the Member State in whose territory the incident occurred, and in no case later than 15 calendar days following the receipt of the information.

informations utiles pour la surveillance des médicaments vétérinaires, notamment leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains, et d'évaluer scientifiquement ces informations.

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

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

Article 74

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

Cette personne qualifiée est chargée de:

a) l'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme, y compris aux délégués de la firme, sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au minimum en un endroit précis dans la Communauté;

b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 75, dans la forme exigée par ces autorités, conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1;

c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament vétérinaire concerné;

3. The marketing authorization holder shall ensure that the suspected serious and unexpected adverse reactions and human adverse reactions, occurring in the territory of a third country, are reported immediately in accordance with the guidance referred to in Article 77(1), so that they are available to the Agency and to the competent authorities in the Member State(s) where the veterinary medicinal product is authorized, and in no case later than 15 calendar days following the receipt of the information.

4. In the case of veterinary medicinal products which have been considered within the scope of Directive 87/22/EEC, or which have benefited from the procedures of mutual recognition under Articles 21, 22 and 32(4) of this Directive and veterinary medicinal products for which there has been a referral to the procedures under Articles 36, 37 and 38 of this Directive, the marketing authorisation holder shall additionally ensure that all suspected serious adverse reactions and human adverse reactions, occurring in the Community, are reported in the format and at intervals to be agreed with the reference Member State or a competent authority designated as reference Member State, in such a way so as to be accessible to the reference Member State.

5. Unless other requirements have been laid down as condition of the granting of authorization, records of all adverse reactions shall be submitted to the competent authorities in the form of a periodic safety update report, either immediately upon request or periodically as follows: six monthly for the first two years after authorization, annually for the subsequent two years, and at the same time of the first renewal. Thereafter, the periodic safety update reports shall be submitted at five-yearly intervals together with the application for renewal of the authorization. The periodic safety update report shall include a scientific evaluation of the benefits and risks afforded by the veterinary medicinal product.

6. Following the granting of a marketing authorization, the marketing authorization holder may request the amendment of the periods referred to in this Article according to the procedure laid down by the Commission Regulation (EC) No 541/95(14), if applicable.

Article 76

d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, notamment les informations relatives aux études de surveillance après mise sur le marché.

Article 75

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

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave et d'effet indésirable sur l'être humain ayant accompagné l'utilisation de médicaments vétérinaires, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance ou qui a été portée à son attention, et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit assurer que tout effet indésirable grave et inattendu présumé et tout effet indésirable présumé sur l'être humain, survenus sur le territoire d'un pays tiers, sont immédiatement

1. The Agency, in collaboration with the Member States and the Commission shall set up a data-processing network to facilitate the exchange of pharmacovigilance information regarding medicinal products marketed in the Community.

2. Making use of the network foreseen in the first paragraph, Member States shall ensure that reports of suspected serious adverse reactions and human adverse reactions, in accordance with the guidance referred to in Article 77(1), that have taken place on their territory are immediately made available to the Agency and the other Member States, and in any case within 15 calendar days of their notification, at the latest.

3. The Member States shall ensure that reports of suspected serious adverse reactions and human adverse reactions, that have taken place on their territory are immediately made available to the marketing authorisation holder, and in any case within 15 calendar days of their notification at the latest.

Article 77

1. In order to facilitate the exchange of information about pharmacovigilance within the Community, the Commission, in consultation with the Agency, Member States and the interested parties, shall draw up guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports, including technical requirements for electronic exchange of veterinary pharmacovigilance information in accordance with internationally agreed terminology.

This guidance shall be published in Volume 9 of the Rules governing medicinal products in the European Community and shall take account of international

notifiés conformément aux lignes directrices visées à l'article 77, paragraphe 1, de sorte que l'agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament vétérinaire est autorisé en soient informées, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.

4. Dans le cas des médicaments vétérinaires relevant de la directive 87/22/CEE qui ont bénéficié de procédures de reconnaissance mutuelle au sens des articles 21, 22 et 32, paragraphe 4, de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues par les articles 36, 37 et 38 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également garantir que tous les effets indésirables graves présumés et les effets indésirables sur l'être humain, survenus dans la Communauté, sont notifiés dans un format et avec une périodicité à convenir avec l'État membre de référence ou une autorité compétente désignée comme État membre de référence, de manière à être accessibles pour l'État membre de référence.

5. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, les notifications de tout effet indésirable sont soumises à l'autorité compétente sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, soit immédiatement sur demande soit à intervalles réguliers avec la périodicité suivante: tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, annuellement pendant les deux années suivantes et une fois au moment du premier renouvellement. Ensuite, les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques que présente le médicament vétérinaire.

6. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut demander une modification de la périodicité visée dans le présent article conformément à la procédure fixée par le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission(14) s'il est applicable.

Article 76

1. L'agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables

harmonisation work carried out in the field of pharmacovigilance.

2. For the interpretation of the definitions referred to in Article 1 points 10 to 16 and principles outlined in this title, the marketing authorisation holder and the competent authorities shall refer to the detailed guidance referred to in paragraph 1.

Article 78

1. Where, as a result of the evaluation of veterinary pharmacovigilance data, a Member State considers that a marketing authorization should be suspended, withdrawn or varied to restrict the indications or availability, amend the posology, add a contraindication or add a new precautionary measure, it shall forthwith inform the Agency, the other Member States and the marketing authorization holder.

2. In case of urgency, the Member State concerned may suspend the marketing authorization of a veterinary medicinal product, provided the Agency, the Commission and the other Member States are informed at the latest on the following working day.

Article 79

Any amendments which may be necessary to update the provisions of Articles 72 to 78 to take account of scientific and technical progress shall be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

TITLE VIII

présupposés sur l'être humain conformément aux lignes directrices prévues à l'article 77, paragraphe 1, survenus sur leur territoire, sont mises aussitôt à la disposition de l'agence et des autres États membres, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

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

Article 77

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

Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

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

Article 78

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

2. En cas d'urgence, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, à condition que l'agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le

SUPERVISION AND SANCTIONS

Article 80

1. The competent authority of the Member State concerned shall ensure by means of repeated inspection that the legal requirements relating to veterinary medicinal products are complied with.

Such inspections shall be carried out by authorized representatives of the competent authority who shall be empowered to:

- (a) inspect manufacturing or trading establishments and any laboratories entrusted by the holder of the manufacturing authorization, with the task of carrying out control tests pursuant to Article 24;
- (b) take samples;
- (c) examine any documents relating to the object of the inspection, subject to current provisions in the Member States from 9 October 1981 which place restrictions on these powers with regard to the description of the manufacturing method.

2. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the manufacturing processes used in the manufacture of immunological veterinary medicinal products are completely validated and batch-to-batch consistency is ensured.

3. The officials representing the competent authority shall report after each of the inspections mentioned in the first paragraph on whether the manufacturer complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice referred to in Article 51. The inspected manufacturer shall be informed of the content of such reports.

Article 81

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the marketing authorization holder and, where appropriate, the holder of the manufacturing authorization furnish proof of the control tests carried out on the veterinary medical product and/or on the constituents and intermediate products of the manufacturing process, in accordance with the methods laid down for the purposes of marketing authorization.

2. For the purposes of implementing paragraph 1, Member States may require the marketing authorization holder for immunological veterinary medicinal products to submit to the competent authorities copies of all the control reports signed by the qualified person in accordance with Article 55.

premier jour ouvrable suivant.

Article 79

Toute modification qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions des articles 72 à 78 afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques est adoptée conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

TITRE VIII

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

Article 80

1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, que les prescriptions légales concernant les médicaments vétérinaires sont respectées.

Ces inspections sont effectuées par des agents, relevant des autorités compétentes, qui doivent être habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements de fabrication et de commerce ainsi que des laboratoires chargés, par le titulaire de l'autorisation de fabrication, d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 24;
- b) prélever des échantillons;
- c) prendre connaissance de tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 9 octobre 1981, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de fabrication.

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

The marketing authorization holder for immunological veterinary medicinal products shall ensure that an adequate number of representative samples of each batch of veterinary medical products is held in stock at least up to the expiry date, and provide samples promptly to the competent authorities on request.

Article 82

1. Where it considers it necessary, a Member State may require the marketing authorization holder for immunological products to submit samples from the batches of the bulk and/or medical product for examination by a State laboratory or an approved laboratory before entry into circulation.

In the case of a batch manufactured in another Member State, examined by the competent authority of another Member State and declared to be in conformity with national specifications, such a control may be carried out only after the control reports of the batch in question have been examined, after the Commission has been informed, and where the difference in veterinary conditions between the two Member States concerned justifies it.

2. Except where the Commission has been informed that a longer period is necessary to complete the analyses, Member States shall ensure that any such examination is completed within 60 days of receipt of the samples. The marketing authorization holder shall be notified of the results of the examination within the same time-limit.

3. Before 1 January 1992, the Member States shall notify the Commission of the immunological veterinary medicinal products subject to compulsory official control before being placed on the market.

Article 83

1. The competent authorities of the Member States shall suspend or withdraw marketing authorization when it is clear that:

3. Les agents de l'autorité compétente font rapport, après chacune des inspections mentionnées au paragraphe 1, sur le respect, par le fabricant, des principes et des lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 51. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant soumis à l'inspection.

Article 81

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

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

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

Article 82

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

Dans le cas d'un lot fabriqué dans un autre État membre contrôlé par l'autorité compétente d'un autre État membre et déclaré conforme aux spécifications nationales, un tel contrôle ne peut avoir lieu qu'après l'examen des comptes rendus de contrôle du lot en question et la notification à la Commission et dans la mesure où la différence des conditions vétérinaires entre les deux États membres concernés le justifie.

<p>(a) the veterinary medicinal product proves to be harmful under the conditions of use stated at the time of application for authorization or subsequently;</p> <p>(b) the veterinary medicinal product does not have any therapeutic effect on the species of animal for which the treatment is intended;</p> <p>(c) its qualitative and quantitative composition is not as stated;</p> <p>(d) the recommended withdrawal period is inadequate to ensure that foodstuffs obtained from the treated animal do not contain residues which might constitute a health hazard to the consumer;</p> <p>(e) the veterinary medicinal product is offered for sale for a use which is prohibited by other community provisions.</p> <p>However, pending Community rules, the competent authorities may refuse to grant authorization for a veterinary medicinal product where such action is necessary for the protection of public, consumer or animal health;</p> <p>(f) the information given in the application documents pursuant to Article 12, 13 (1) and 27 is incorrect;</p> <p>(g) the control tests referred to in Article 81(1) have not been carried out;</p> <p>(h) the obligation referred to in Article 26(2) has not been fulfilled.</p>	<p>2. Sauf dans le cas où la Commission est informée qu'un délai plus long est nécessaire pour achever les analyses, les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours suivant la réception des échantillons. Les résultats de cet examen sont notifiés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les mêmes délais.</p> <p>3. Avant le 1er janvier 1992, les États membres notifient à la Commission les médicaments vétérinaires immunologiques soumis à contrôle obligatoire officiel préalablement à leur mise sur le marché.</p>
<p>2. Authorization may be suspended, or withdrawn where it is established that:</p> <p>(a) the particulars supporting the application, as provided for in Articles 12 and 13(1), have not been amended in accordance with Article 27(1) and (5);</p> <p>(b) any new information as referred to in Article 27(3) has not been communicated to the competent authorities.</p>	<p>Article 83</p> <p>1. Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît:</p> <p>a) que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation ou ultérieurement;</p> <p>b) que l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut sur l'espèce animale qui a fait l'objet du traitement;</p> <p>c) que le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;</p> <p>d) que le temps d'attente indiqué est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;</p> <p>e) que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.</p> <p>Cependant, en attendant les réglementations communautaires, les autorités compétentes peuvent refuser l'autorisation d'un médicament vétérinaire, si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux;</p> <p>f) que les renseignements figurant dans le dossier en vertu des dispositions de l'article 12, de l'article 13, paragraphe 1, et de l'article 27 sont erronés;</p> <p>g) que les contrôles visés à l'article 81, paragraphe 1, n'ont pas été effectués;</p> <p>h) que l'obligation visée à l'article 26, paragraphe 2, n'a pas été respectée.</p>
<p>Article 84</p> <p>1. Without prejudice to Article 83, Member States shall take all necessary measures to ensure that supply of a veterinary medicinal product is prohibited and that the medicinal product concerned is withdrawn from the market where:</p> <p>(a) it is clear that the veterinary medicinal product is harmful under the conditions of use stated at the time of the application for authorization or</p>	<p>2. L'autorisation peut être suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu:</p> <p>a) que les renseignements figurant dans le dossier, en vertu des dispositions de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, n'ont pas été modifiés conformément</p>

<p>subsequently, pursuant to Article 27(5);</p> <p>(b) the veterinary medicinal product has no therapeutic effect on the species of animal for which the treatment was intended;</p> <p>(c) the qualitative and quantitative composition of the veterinary medicinal product is not as stated;</p> <p>(d) the recommended withdrawal period is inadequate to ensure that foodstuffs obtained from the treated animal do not contain residues which might constitute a health hazard to the consumer;</p> <p>(e) the control tests referred to in Article 81(1) have not been carried out, or any other requirement or obligation relating to the grant of the manufacturing authorization referred to in Article 44(1) has not been complied with.</p> <p>2. The competent authority may confine the prohibition on supply and withdrawal from the market solely to the contested production batches.</p>	<p>à l'article 27, paragraphes 1 et 5;</p> <p>b) que tout élément nouveau visé à l'article 27, paragraphe 3, n'a pas été transmis aux autorités compétentes.</p>
<p>Article 84</p> <p>1. The competent authority of a Member State shall suspend or withdraw the manufacturing authorization for a category of preparations or for all preparations if any of the requirements laid down in Article 45 are no longer met.</p> <p>2. The competent authority of a Member State may, in addition to the measures provided for in Article 84, either suspend manufacture or imports of veterinary medicinal products from third countries or suspend or withdraw the manufacturing authorization for a category of preparations or for all preparations in the event of non-compliance with the provisions regarding manufacture or imports from third countries.</p>	<p>Article 84</p> <p>1. Sans préjudice des dispositions prévues à l'article 83, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament vétérinaire soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsque:</p> <p>a) il apparaît que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées lors de la demande d'autorisation ou ultérieurement, en vertu de l'article 27, paragraphe 5;</p> <p>b) l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire fait défaut sur l'espèce animale qui a fait l'objet du traitement;</p> <p>c) le médicament vétérinaire n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée;</p> <p>d) le temps d'attente indiqué est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur;</p> <p>e) les contrôles visés à l'article 81, paragraphe 1, n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.</p>
<p>Article 85</p> <p>The provisions of this Title shall apply to homeopathic veterinary medicinal products.</p>	<p>2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.</p>
<p>Article 86</p>	<p>Article 85</p> <p>1. L'autorité compétente d'un État membre suspend ou retire l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 45 n'est plus respectée.</p> <p>2. L'autorité compétente d'un État membre, outre les mesures prévues à l'article 84, peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de médicaments vétérinaires en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation de fabrication pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci</p>

Member States shall take appropriate measures to encourage veterinarians and other professionals concerned to report to the competent authorities any adverse reaction of veterinary medicinal products.

TITLE IX

STANDING COMMITTEE

Article 88

Any changes which are necessary in order to adapt Annex I to take account of technical progress shall be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 89(2).

Article 89

1. The Commission shall be assisted by a Standing Committee on Veterinary Medicinal Products for the Adaptation to Technical Progress of the Directives on the Removal of Technical Barriers to Trade in the Veterinary Medicinal Products Sector, (hereinafter referred to as the "Standing Committee").

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period provided for in Article 5(6) of Decision 1999/468/EC shall be set at three months.

3. The Standing Committee shall adopt its rules of procedure.

TITLE X

GENERAL PROVISIONS

Article 90

Member States shall take all measures necessary to ensure that the competent authorities concerned communicate the appropriate information to each other, in particular regarding compliance with the requirements adopted for

en cas de non-respect des dispositions relatives à la fabrication ou à l'importation en provenance de pays tiers.

Article 86

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

Article 87

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

TITRE IX

COMITÉ PERMANENT

Article 88

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter l'annexe I au progrès technique sont arrêtées conformément à la procédure visée à l'article 89, paragraphe 2.

Article 89

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

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

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

3. Le comité permanent adopte son règlement intérieur.

manufacturing authorization, or for authorization to place products on the market.

Upon reasoned request, Member States shall forthwith communicate the reports referred to in Article 80(3) to the competent authorities of another Member State. If, after considering the reports, the Member State receiving the reports considers that it cannot accept the conclusions reached by the competent authority of the Member State in which the report was established, it shall inform the competent authorities concerned of its reasons and may request further information. The Member States concerned shall attempt to reach agreement. If necessary, in the event of serious differences of opinion, one of the Member States concerned shall inform the Commission.

Article 91

1. Each Member State shall take all appropriate measures to ensure that the Agency is informed immediately of decisions granting marketing authorization and of all decisions refusing or withdrawing marketing authorization, cancelling a decision refusing or withdrawing marketing authorization, prohibiting supply or withdrawing a product from the market, together with the reasons on which such decisions are based.

2. The marketing authorization holder shall be obliged to notify the Member States forthwith of any action taken by him to suspend the marketing of a veterinary medicinal product or to withdraw a product from the market, together with the reasons for such action if it concerns the effectiveness of the veterinary medicinal product or the protection of public health. Member States shall ensure that this information is brought to the attention of the Agency.

3. Member States shall ensure that appropriate information about actions taken pursuant to paragraphs 1 and 2 which may affect the protection of health in third countries is forthwith brought to the attention of the relevant international organizations, with a copy to the Agency.

Article 92

Member States shall communicate to each other all the information necessary to guarantee the quality and safety of homeopathic veterinary medicinal products manufactured and marketed within the Community, and in particular the

TITRE X

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article 90

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées, en particulier pour garantir le respect des exigences retenues pour l'autorisation de fabrication ou pour l'autorisation de mise sur le marché.

Sur demande motivée, les États membres communiquent aussitôt aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 80, paragraphe 3. Si, au vu des rapports, l'État membre destinataire des rapports estime qu'il ne peut accepter les conclusions adoptées par les autorités compétentes de l'État membre où le rapport a été établi, il en informe les autorités compétentes concernées en exposant les raisons; il peut demander des informations supplémentaires. Les États membres concernés s'efforcent de parvenir à un accord. Si nécessaire, en cas de divergence de vues grave, la Commission est informée par l'un des États membres concernés.

Article 91

1. Chaque État membre prend toutes dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation de mise sur le marché soient immédiatement portées à la connaissance de l'agence ainsi que toutes les décisions de refus ou de retrait

information referred to in Articles 90 and 91.

Article 93

1. At the request of the manufacturer or exporter of veterinary medicinal products, or the authorities of an importing third country, Member States shall certify that such manufacturer is in possession of the manufacturing authorization. When issuing such certificates, Member States shall comply with the following conditions:

(a) they shall have regard to the prevailing administrative arrangements of the World Health Organization;

(b) for veterinary medicinal products intended for export which are already authorized in their territory, they shall supply the summary of the product characteristics as approved in accordance with Article 25 or, in the absence thereof, an equivalent document.

2. Where the manufacturer is not in possession of an authorization to place the product on the market, he shall provide the authorities responsible for establishing the certificate referred to in the first paragraph with a declaration explaining why such authorization is not available.

Article 94

Any decision referred to in this Directive, taken by the competent authorities of the Member States, may only be taken on the grounds set out in this Directive and shall state in detail the reasons on which it is based.

Such a decision shall be notified to the party concerned who shall at the same time be informed of the remedies available to him under current legislation and the time allowed for seeking such remedies.

d'autorisation de mise sur le marché, d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, d'interdiction de délivrance, de retrait du marché et leurs motifs.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement aux États membres concernés toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament vétérinaire du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité de ce médicament ou la protection de la santé publique. Les États membres veillent à ce que cette information soit portée à la connaissance de l'agence.

3. Les États membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 et susceptibles d'affecter la protection de la santé dans les pays tiers soit portée sans délai à la connaissance des organisations internationales compétentes, avec copie à l'agence.

Article 92

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

Article 93

1. À la demande d'un fabricant ou d'un exportateur de médicaments vétérinaires ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient que ce fabricant possède l'autorisation de fabrication. Lorsqu'ils délivrent de tels certificats, les États membres respectent les conditions suivantes:

a) ils tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé;

b) ils fournissent, pour les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire, le résumé des caractéristiques du produit, approuvé conformément à l'article 25 ou, à défaut, un document équivalent.

Marketing authorizations and revocations of such authorizations shall be published by each Member State in its official gazette.

Article 95

The Member States shall not permit foodstuffs for human consumption to be taken from test animals unless maximum residue limits have been established by the Community in accordance with the provisions of Regulation (EEC) No 2377/90 and an appropriate withdrawal period has been established to ensure that this maximum limit will not be exceeded in the foodstuffs.

TITLE XI

FINAL MEASURES

Article 96

Directives 81/851/EEC, 81/852/EEC, 90/677/EEC and 92/74/EEC referred to in Annex II, Part A are repealed, without prejudice to the obligations of the Member States in respect of the deadline for transposition laid down in Annex II, Part B.

The reference made to the said Repealed Directives shall be construed as references to this Directive and should be read in accordance with the correlation table set out in Annex III.

Article 97

This Directive enters into force on the 20th day following that of its publication in the Official Journal of the European Communities.

Article 98

This Directive is addressed to the Member States.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes, pour l'établissement du certificat visé au paragraphe 1, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

Article 94

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

Elle est notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté. Chaque État membre publie dans son Journal officiel les autorisations de mise sur le marché ainsi que les décisions de retrait.

Article 95

Les États membres ne permettent pas que des denrées alimentaires destinées à la consommation humaine proviennent d'animaux ayant été soumis à des essais de médicaments, sauf si des limites maximales de résidus ont été fixées par la Communauté en conformité avec les dispositions du règlement (CEE) n° 2377/90 et qu'un temps d'attente approprié a été instauré en vue de garantir le respect de cette limite maximale dans les aliments.

TITRE XI

DISPOSITIONS FINALES

Article 96

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

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

Done at Brussels, 6 November 2001.

For the European Parliament

The President

N. Fontaine

For the Council

The President

D. Reynders

(1) OJ C 75, 15.3.2000, p. 11.

(2) Opinion of the European Parliament of 3 July 2001 (not yet published in the Official Journal) and Council Decision of 27 September 2001.

(3) OJ L 317, 6.11.1981, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 2000/37/EC (OJ L 139, 10.6.2000, p. 25).

(4) OJ L 317, 6.11.1981, p. 16. Directive as last amended by Commission Directive 1999/104/EC (OJ L 3, 6.1.2000, p. 18).

(5) OJ L 373, 31.12.1990, p. 26.

(6) OJ L 297, 13.10.1992, p. 12.

(7) OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7).

(8) OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

(9) OJ L 224, 18.8.1990, p. 1. Regulation as last amended by Commission Regulation (EC) No 1274/2001 (OJ L 175, 28.6.2001, p. 14).

(10) OJ L 92, 7.4.1990, p. 42.

(11) OJ L 270, 14.12.1970, p. 1. Directive as last amended by Commission Regulation (EC) No 45/1999 (OJ L 6, 12.1.1999, p. 3).

(12) See p. 67 of this edition of the Official Journal.

(13) OJ L 15, 17.1.1987, p. 38. Directive repealed by Directive 93/41/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 40).

(14) OJ L 55, 11.3.1995, p. 7. Regulation amended by Regulation (EC) No 1146/98 (OJ L 159, 3.6.1998, p. 31).

Article 97

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

Article 98

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 6 novembre 2001.

Par le Parlement européen

La présidente

N. Fontaine

Par le Conseil

Le président

D. Reynders

(1) JO C 75 du 15.3.2000, p. 11.

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

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

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

(5) JO L 373 du 31.12.1990, p. 26.

(6) JO L 297 du 13.10.1992, p. 12.

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

(8) JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

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

ANNEX I

REQUIREMENTS AND ANALYTICAL PROTOCOL, SAFETY TESTS, PRE-CLINICAL AND CLINICAL FOR TESTS OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
INTRODUCTION

The particulars and documents accompanying an application for marketing authorization pursuant to Articles 12 and 13(1) shall be presented in accordance with the requirements set out in this Annex and taking account of the guidance contained in the "Notice to applicants for marketing authorizations for veterinary medicinal products in the Member States of the European Community", published by the Commission in The rules governing medicinal products in the European Community, volume V: Veterinary Medicinal Products.

In assembling the dossier for application for marketing authorization, applicants shall take into account the Community guidelines relating to the quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products published by the Commission in The rules governing medicinal products in the European Community.

All information which is relevant to the evaluation of the medicinal product concerned shall be included in the application, whether favourable or unfavourable to the product. In particular, all relevant details shall be given of any incomplete or abandoned test or trial relating to the veterinary medicinal product. Moreover, after marketing authorization, any information not in the original application, pertinent to the benefit/risk assessment, shall be submitted forthwith to the competent authority.

Member States ensure that all experiments on animals are conducted in accordance with Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes(1).

The provisions of Title I of this Annex shall apply to veterinary medicinal products other than immunological veterinary medicinal products.

The provisions of Title II of this Annex shall apply to immunological veterinary medicinal products.

(10) JO L 92 du 7.4.1990, p. 42.

(11) JO L 270 du 14.12.1970, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 45/1999 de la Commission (JO L 6 du 12.1.1999, p. 3).

(12) Voir p. 67 du présent Journal officiel.

(13) JO L 15 du 17.1.1987, p. 38. Directive abrogée par la directive 93/41/CEE (JO L 214 du 24.8.1993, p. 40).

(14) JO L 55 du 11.3.1995, p. 7. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1146/98 (JO L 159 du 3.6.1998, p. 31).

ANNEXE I

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, D'INNOCUITÉ, PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en vertu de l'article 12 et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux dispositions prévues

TITLE I	<p>par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans l'"Avis aux demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires dans les États membres de la Communauté européenne", publié par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume V: Les médicaments vétérinaires.</p>
Requirements for veterinary medicinal products other than immunological veterinary medicinal products	<p>Les demandeurs devront constituer le dossier de demande de mise sur le marché en tenant compte des notes explicatives de la Communauté relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.</p>
PART 1	<p>Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation des risques/avantages qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement à l'autorité compétente.</p>
Summary of the dossier	<p>Les États membres doivent veiller à ce que toutes les expériences sur des animaux soient exécutées en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques(1).</p>
A. ADMINISTRATIVE DATA	<p>Les dispositions prévues au titre Ier de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires.</p>
<p>The veterinary medicinal product which is the subject of the application shall be identified by name and by name of the active substance(s), together with the strength and pharmaceutical form, the method and route of administration and a description of the final sales presentation of the product.</p>	<p>Les dispositions prévues au titre II de la présente annexe s'appliquent aux médicaments immunologiques vétérinaires.</p>
<p>The name and address of the applicant shall be given, together with the name and address of the manufacturers and the sites involved in the different stages of the manufacture (including the manufacturer of the finished product and the manufacturer(s) of the active substance(s)), and where relevant the name and address of the importer.</p>	TITRE PREMIER
<p>The applicant shall identify the number and titles of volumes of documentation submitted in support of the application and indicate what samples, if any, are also provided.</p>	Exigences relatives aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires
Annexed to the administrative data shall be a document showing that the	PREMIÈRE PARTIE
	Résumé du dossier

manufacturer is authorized to produce the veterinary medicinal products concerned, as defined in Article 44, together with a list of countries in which authorization has been granted, copies of all the summaries of product characteristics in accordance with Article 14 as approved by Member States and a list of countries in which an application has been submitted.

B. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

The applicant shall propose a summary of the product characteristics, in accordance with Article 14 of this Directive.

In addition the applicant shall provide one or more specimens or mock-ups of the sales presentation of the veterinary medicinal product, together with a package insert where one is required.

C. EXPERT REPORTS

In accordance with Article 15(2) and (3), expert reports must be provided on the analytical documentation, the pharmacotoxicological documentation, the residues documentation and the clinical documentation.

Each expert report shall consist of a critical evaluation of the various tests and/or trials which have been carried out in accordance with this Directive, and bring out all the data relevant for evaluation. The expert shall give his opinion as to whether sufficient guarantees have been provided as to the quality, safety and efficacy of the product concerned. A factual summary is not sufficient.

All important data shall be summarized in an appendix to the expert report, whenever possible in tabular or graphic form. The expert report and the summaries shall contain precise cross references to the information contained in the main documentation.

Each expert report shall be prepared by a suitably qualified and experienced person. It shall be signed and dated by the expert, and attached to the report shall be brief information about the educational background, training and occupational experience of the expert. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.

PART 2

Analytical (physico-chemical, biological or microbiological) tests of veterinary medicinal products other than immunological veterinary medicinal products

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

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

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

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

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

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

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

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, des rapports d'experts doivent être présentés sur la documentation analytique, la documentation toxico-pharmacologique, la documentation relative aux résidus ainsi que la

All test procedures shall correspond to the state of scientific progress at the time and shall be validated procedures; results of the validation studies shall be provided.

All the test procedure(s) shall be described in sufficiently precise detail so as to be reproducible in control tests, carried out at the request of the competent authority; any special apparatus and equipment which may be used shall be described in adequate detail, possibly accompanied by a diagram. The formulae of the laboratory reagents shall be supplemented, if necessary, by the method of preparation. In the case of test procedures included in the European Pharmacopoeia or the pharmacopoeia of a Member State, this description may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

A. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE PARTICULARS OF THE CONSTITUENTS

The particulars and documents which must accompany applications for marketing authorization, pursuant to Article 12(3)(c), shall be submitted in accordance with the following requirements.

1. Qualitative particulars

"Qualitative particulars" of all the constituents of the medicinal product shall mean the designation or description of:

- the active substance(s),
- the constituent(s) of the excipients, whatever their nature or the quantity used, including colouring matter, preservatives, adjuvants, stabilisers, thickeners, emulsifiers, flavouring and aromatic substances, etc,
- the constituents, intended to be ingested or otherwise administered to animals,

documentation concernant les essais cliniques.

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

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

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

DEUXIÈME PARTIE

Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires

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

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

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande

of the outer covering of the medicinal products-capsules, gelatine capsules, etc.

These particulars shall be supplemented by any relevant data concerning the container and, where appropriate, its manner of closure, together with details of devices with which the medicinal product will be used or administered and which will be delivered with the medicinal product.

2. The "usual terminology", to be used in describing the constituents of medicinal products, shall mean, notwithstanding the application of the other provisions of Article 12(3)(c):

- in respect of substances which appear in the European Pharmacopoeia or, failing this, in the national pharmacopoeia of one of the Member States, the main title at the head of the monograph in question, with reference to the pharmacopoeia concerned,

- in respect of other substances, the international non-proprietary name recommended by the World Health Organization (WHO), which may be accompanied by another non-proprietary name, or, failing these, the exact scientific designation; substances not having an international non-proprietary name or an exact scientific designation shall be described by a statement of how and from what they were prepared, supplemented, where appropriate, by any other relevant details,

- in respect of colouring matter, designation by the "E" code assigned to them in Council Directive 78/25/EEC of 12 December 1977 on the approximation of the rules of the Member States concerning the colouring matters authorized for use in medicinal products(2).

3. Quantitative particulars

3.1. In order to give "quantitative particulars" of all the active substances of the medicinal products, it is necessary, depending on the pharmaceutical form concerned, to specify the mass, or the number of units of biological activity, either per dosage-unit or per unit of mass or volume, of each active substance.

Units of biological activity shall be used for substances which cannot be defined chemically. Where an International Unit of biological activity has been defined by the World Health Organization, this shall be used. Where no International Unit has been defined, the units of biological activity shall be expressed in such a way as to provide unambiguous information on the activity of the substances.

Whenever possible, biological activity per units of mass or volume shall be indicated.

d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point c), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

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,

- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en oeuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc.,

- des éléments de mise en forme pharmaceutique - capsules, gélules, etc. - destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés.

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

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

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,

- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la

This information shall be supplemented:

- in respect of injectable preparations, by the mass or units of biological activity of each active substance in the unit container, taking into account the usable volume of the product, after reconstitution, where appropriate,
- in respect of medicinal products to be administered by drops, by the mass or units of biological activity of each active substance contained in the number of drops corresponding to 1 ml or 1 g of the preparation,
- in respect of syrups, emulsions, granular preparations and other pharmaceutical forms to be administered in measured quantities, by the mass or units of biological activity of each active substance per measured quantity.

3.2. Active substances present in the form of compounds or derivatives shall be described quantitatively by their total mass, and if necessary or relevant, by the mass of the active entity or entities of the molecule.

3.3. For medicinal products containing an active substance which is the subject of an application for marketing authorization in any Member State for the first time, the quantitative statement of an active substance which is a salt or hydrate shall be systematically expressed in terms of the mass of the active entity or entities in the molecule. All subsequently authorized medicinal products in the Member States shall have their quantitative composition stated in the same way for the same active substance.

4. Development pharmaceuticals

An explanation shall be provided with regard to the choice of composition, constituents and container and the intended function of the excipients in the finished product. This explanation shall be supported by scientific data on development pharmaceuticals. The overage, with justification thereof, shall be stated.

B. DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING METHOD

dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE du Conseil du 12 décembre 1977 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration(2).

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la "composition quantitative" de toutes les substances actives du médicament, 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 produits qui ne peuvent être définis 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.

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

Ces indications sont complétées:

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

The description of the manufacturing method accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(d), shall be drafted in such a way as to give an adequate synopsis of the nature of the operations employed. For this purpose it shall include at least:

- mention of the various stages of manufacture, so that an assessment can be made of whether the processes employed in producing the pharmaceutical form might have produced an adverse change in the constituents,
- in the case of continuous manufacture, full details concerning precautions taken to ensure the homogeneity of the finished product,
- the actual manufacturing formula, with the quantitative particulars of all the substances used, the quantities of excipients, however, being given in approximate terms in so far as the pharmaceutical form makes this necessary; mention shall be made of any substances that may disappear in the course of manufacture; any overage shall be indicated and justified,
- a statement of the stages of manufacture at which sampling is carried out for in-process control tests, where other data in the documents supporting the application show such tests to be necessary for the quality control of the finished product,
- experimental studies validating the manufacturing process, where a non-standard method of manufacture is used or where it is critical for the product,
- for sterile products, details of the sterilization processes and/or aseptic procedures used.

C. CONTROL OF STARTING MATERIALS

1. For the purposes of this paragraph, "starting materials" shall mean all the constituents of the medicinal product and, if necessary, of its container, as referred to in Section A, point 1, above.

In the case of:

d'activité biologique de chaque substance active par mesure.

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

3.3. Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans l'un des États 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 autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière pour cette même substance active.

4. Développement galénique

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

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

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

À cet effet, elle comporte au minimum:

- l'évocation des diverses étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipient pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des substances disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les

- an active substance not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State,

- an active substance described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State when prepared by a method liable to leave impurities not mentioned in the pharmacopoeial monograph and for which the monograph is inappropriate to adequately control its quality,

which is manufactured by a person different from the applicant, the latter may arrange for the detailed description of the manufacturing method, quality control during manufacture and process validation to be supplied directly to the competent authorities by the manufacturer of the active substance. In this case, the manufacturer shall however provide the applicant with all the data which may be necessary for the latter to take responsibility for the medicinal product. The manufacturer shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch to batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant. Documents and particulars supporting the application for such a change shall be supplied to the competent authorities.

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and Article 13(1), shall include the results of the tests, including batch analyses particularly for active substances, relating to quality control of all the constituents used. These shall be submitted in accordance with the following provisions.

1.1. Starting materials listed in pharmacopoeias

The monographs of the European Pharmacopoeia shall be applicable to all substances appearing in it.

In respect of other substances, each Member State may require observance of its own national pharmacopoeia with regard to products manufactured in its territory.

Constituents fulfilling the requirements of the European Pharmacopoeia or the pharmacopoeia of one of the Member States shall be deemed to comply sufficiently with Article 12(3)(i). In this case the description of the analytical methods may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

However, where a starting material in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State has been prepared by a method liable to leave impurities not controlled in the pharmacopoeia monograph, these

prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle du produit fini,

- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,

- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en oeuvre.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

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

Dans le cas:

- d'une substance active qui n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre,

ou

- d'une substance active décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquelles les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriquée par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des

impurities and their maximum tolerance limits must be declared and a suitable test procedure must be described.

Colouring matter shall, in all cases, satisfy the requirements of Council Directive 78/25/EEC.

The routine tests carried out on each batch of starting materials must be as stated in the application for marketing authorization. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof must be supplied that the starting materials meet the quality requirements of that pharmacopoeia.

In cases where a specification contained in a monograph of the European Pharmacopoeia or in the national pharmacopoeia of a Member State might be insufficient to ensure the quality of the substance, the competent authorities may request more appropriate specifications from the marketing authorization holder.

The competent authorities shall inform the authorities responsible for the pharmacopoeia in question. The marketing authorization holder shall provide the authorities of that pharmacopoeia with the details of the alleged insufficiency and the additional specifications applied.

In cases where a starting material is described neither in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member State, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia can be accepted; in such cases, the applicant shall submit a copy of the monograph accompanied where necessary by the validation of the test procedures contained in the monograph and by a translation where appropriate.

1.2. Starting materials not in a pharmacopoeia

procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les substances actives, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

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

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

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

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

Constituents which are not given in any pharmacopoeia shall be described in the form of a monograph under the following headings:

(a) the name of the substance, meeting the requirements of Section A point 2, shall be supplemented by any trade or scientific synonyms;

(b) the definition of the substance, set down in a form similar to that used in the European Pharmacopoeia, shall be accompanied by any necessary explanatory evidence, especially concerning the molecular structure where appropriate; it must be accompanied by an appropriate description of the method of synthesis. Where substances can only be described by their manufacturing method, the description shall be sufficiently detailed to characterise a substance which is constant both on its composition and in its effects;

(c) methods of identification may be described in the form of complete techniques as used for production of the substance, and in the form of tests which ought to be carried out as a routine matter;

(d) purity tests shall be described in relation to the sum total of predictable impurities, especially those which may have a harmful effect, and, if necessary, those which, having regard to the combination of substances to which the application refers, might adversely affect the stability of the medicinal product or distort analytical results;

(e) with regard to complex substances of plant or animal origin, a distinction must be made between the case where multiple pharmacological effects render chemical, physical or biological control of the principal components necessary, and the case of substances containing one or more groups of principles having similar activity, in respect of which an overall method of assay may be accepted;

(f) when materials of animal origin are used, measures to ensure freedom from potentially pathogenic agents shall be described;

(g) any special precautions that may be necessary during storage of the starting material and, if necessary, the maximum period of storage before retesting shall be given.

1.3. Physico-chemical characteristics liable to affect bioavailability

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

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

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

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

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

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

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

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences de la section A, point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire, s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par

The following items of information concerning active substances, whether or not listed in the pharmacopoeias, shall be provided as part of the general description of the active substances if the bio-availability of the medicinal product depends on them:

- crystalline form and solubility coefficients,

- particle size, where appropriate after pulverization,

- state of solvation,

- oil/water coefficient of partition(3).

The first three indents are not applicable to substances used solely in solution.

2. Where source materials such as micro-organisms, tissues of either plant or animal origin, cells or fluids (including blood) of human or animal origin or biotechnological cell constructs are used in the manufacture of veterinary medicinal products, the origin and history of starting materials shall be described and documented.

The description of the starting material shall include the manufacturing strategy, purification/inactivation procedures with their validation and all in-process control procedures designed to ensure the quality, safety and batch to batch consistency of the finished product.

2.1. When cell banks are used, the cell characteristics shall be shown to have remained unchanged at the passage level used for the production and beyond.

2.2. Seed materials, cell banks, pools of serum and other material of biological origin and, whenever possible, the source materials from which they are derived shall be tested for adventitious agents.

If the presence of potentially pathogenic adventitious agents is inevitable, the material shall be used only when further processing ensures their elimination and/or inactivation, and this shall be validated.

D. SPECIFIC MEASURES CONCERNING THE PREVENTION OF THE

leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;

c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point de la substance, et en essais devant être pratiqués de routine;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;

e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux 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;

f) lorsque des matériaux d'origine animale sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;

g) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

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

Les informations ci-après concernant les 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:

- forme cristalline et coefficients de solubilité,

- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,

- état d'hydratation,

- coefficient de partage huile/eau(3).

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

TRANSMISSION OF ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

The applicant must demonstrate that the veterinary medical product is manufactured in accordance with the Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via veterinary medicinal products and its updates, published by the European Commission in Volume 7 of its publication "The rules governing medicinal products in the European Community".

E. CONTROL TESTS CARRIED OUT AT INTERMEDIATE STAGES OF THE MANUFACTURING PROCESS

The particulars and documents accompanying an application for marketing authorization, pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and also Article 13(1), shall include particulars relating to the product control tests that may be carried out at an intermediate stage of the manufacturing process, with a view to ensuring the consistency of the technical characteristics and the production process.

These tests are essential for checking the conformity of the medicinal product with the formula when, exceptionally, an applicant proposes an analytical method for testing the finished product which does not include the assay of all the active substances (or of all the excipient components subject to the same requirements as the active substances).

The same applies where the quality control of the finished product depends on in-process control tests, particularly if the substance is essentially defined by its manufacturing method.

F. TESTS ON THE FINISHED PRODUCT

1. For the control of the finished product, a batch of a finished product comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial quantity of material and have undergone the same series of manufacturing and/or sterilization operations or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time.

The application for marketing authorization shall list those tests which are carried out routinely on each batch of finished product. The frequency of the tests which are not carried out routinely shall be stated. Release limits shall be indicated.

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and also Article 13(1), shall include particulars relating to control tests on the finished product at release. They shall be submitted in accordance with the following requirements.

en solution.

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

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

2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérums ainsi qu'autres matières d'origine biologique et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

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

D. MESURES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, et leurs révisions, qui sont publiées par la Commission dans le volume 7 de la publication "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne".

E. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques

The provisions of the general monographs of the European Pharmacopoeia, or failing that, of a Member State, shall be applicable to all products defined therein.

If test procedures and limits other than those mentioned in the general monographs of the European Pharmacopoeia, or failing this, in the national pharmacopoeia of a Member State, are used, proof shall be supplied that the finished product would, if tested in accordance with those monographs, meet the quality requirements of that pharmacopoeia for the pharmaceutical form concerned.

1.1. General characteristics of the finished product

Certain tests of the general characteristics of a product shall always be included among the tests on the finished product. These tests shall, wherever applicable, relate to the control of average masses and maximum deviations, to mechanical, physical or microbiological tests, organoleptic characteristics, physical characteristics such as density, pH, refractive index, etc. For each of these characteristics, standards and tolerance limits shall be specified by the applicant in each particular case.

The conditions of the tests, where appropriate, the equipment/apparatus employed and the standards shall be described in precise details whenever they are not given in the European Pharmacopoeia or the pharmacopoeia of the Member States; the same shall apply in cases where the methods prescribed by such pharmacopoeias are not applicable.

Furthermore, solid pharmaceutical forms having to be administered orally shall be subjected to in vitro studies on the liberation and dissolution rate of the active substance or substances; these studies shall also be carried out where administration is by another means if the competent authorities of the Member State concerned consider this necessary.

1.2. Identification and assay of active substance(s)

Identification and assay of the active substance(s) shall be carried out either in a representative sample from the production batch or in a number of dosage-units analysed individually.

Unless there is appropriate justification, the maximum acceptable deviation in the active substance content of the finished product shall not exceed $\pm 5\%$ at the time of manufacture.

technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des 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.

F. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

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

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

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

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

1.1. Caractères généraux du produit fini

On the basis of the stability tests, the manufacturer must propose and justify maximum acceptable tolerance limits in the active substance content of the finished product up to the end of the proposed shelf-life.

In certain exceptional cases of particularly complex mixtures, where assay of active substances which are very numerous or present in very low amounts would necessitate an intricate investigation difficult to carry out in respect of each production batch, the assay of one or more active substances in the finished product may be omitted, on the express condition that such assays are made at intermediate stages in the production process. This relaxation may not be extended to the characterization of the substances concerned. This simplified technique shall be supplemented by a method of quantitative evaluation, enabling the competent authority to have the conformity of the medicinal product with its specification verified after it has been placed on the market.

An in vivo or in vitro biological assay shall be obligatory when physico-chemical methods cannot provide adequate information on the quality of the product. Such an assay shall, whenever possible, include reference materials and statistical analysis allowing calculation of confidence limits. Where these tests cannot be carried out on the finished product, they may be performed at an intermediate stage, as late as possible in the manufacturing process.

Where the particulars given in section B show that a significant overage of an active substance is employed in the manufacture of the medicinal product, the description of the control tests on the finished product shall include, where appropriate, the chemical and, if necessary, the toxico-pharmacological investigation of the changes that this substance has undergone, and possibly the characterization and/or assay of the degradation products.

1.3. Identification and assay of excipient components

In so far as is necessary, the excipient components shall be subject at least to identification tests.

The test procedure proposed for identifying colouring matters must enable a verification to be made that such matters appear in the list annexed to Directive 78/25/EEC.

An upper and lower limit test shall be obligatory in respect of preserving agents and an upper limit test for any other excipient component liable to affect

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

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

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

1.2. Identification et dosage de la ou des substances actives

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

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de 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 doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de substance active dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion,

adversely physiological functions; an upper and lower limit test shall be obligatory in respect of the excipient if it is liable to affect the bio-availability of an active substance, unless bio-availability is guaranteed by other appropriate tests.

1.4. Safety tests

Apart from the toxico-pharmacological tests submitted with the application for marketing authorization, particulars of safety tests, such as sterility, bacterial endotoxin, pyrogenicity and local tolerance in animals shall be included in the analytical particulars wherever such tests must be undertaken as a matter of routine in order to verify the quality of the product.

G. STABILITY TEST

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(f) and (i) shall be submitted in accordance with the following requirements.

A description shall be given of the investigations by which the shelf life, the recommended storage conditions and the specifications at the end of the shelf life proposed by the applicant have been determined.

In the case of pre-mixes for medicated feedingstuffs, information shall also be given as necessary on the shelf life of the medicated feedingstuffs manufactured from these pre-mixes in accordance with the recommended instructions for use.

Where a finished product requires reconstitution prior to administration, details of the proposed shelf life for the reconstituted product are required, supported by relevant stability data.

In the case of multi-dose vials, stability data shall be presented to justify a shelf life for the vial after it has been punctured for the first time.

nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

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

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

1.3. Identification et dosage des composants de l'excipient

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

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

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

1.4. Essais d'innocuité

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

Where a finished product is liable to give rise to degradation products, the applicant must declare these and indicate characterization methods and test procedures.

The conclusions shall contain the results of analyses, justifying the proposed shelf life under the recommended storage conditions and the specifications of the finished product at the end of the shelf life of the finished product under these recommended storage conditions.

The maximum acceptable level of degradation products at the end of shelf life shall be indicated.

A study of the interaction between product and container shall be submitted wherever the risk of such interaction is regarded as possible, especially where injectable preparations or aerosols for internal use are concerned.

PART 3

Safety and residues testing

The particulars and documents which shall accompany the application for marketing authorization pursuant to Articles 12(3)(j) and 13(1) shall be submitted in accordance with the requirements below.

Member States shall ensure that the tests are carried out in accordance with the provisions relating to good laboratory practice laid down by Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances(4) and Council Directive 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP)(5).

A. SAFETY TESTING

Chapter I

Performance of tests

1. Introduction

The safety documentation shall show:

pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

G. CONTRÔLES DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points f) et i), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

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

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

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

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

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

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

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

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

TROISIÈME PARTIE

Essais d'innocuité et étude des résidus

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point

1. the potential toxicity of the medicinal product and any dangerous or undesirable effects which may occur under the proposed conditions of use in animals; these should be evaluated in relation to the severity of the pathological condition concerned;

2. the potential harmful effects to man of residues of the veterinary medicinal product or substance in foodstuffs obtained from treated animals and what difficulties these residues may create in the industrial processing of foodstuffs;

3. the potential risks which may result from the exposure of human beings to the medicinal product, for example during its administration to the animal;

4. the potential risks for the environment resulting from the use of the medicinal product.

All results shall be reliable and valid generally. Whenever appropriate, mathematical and statistical procedures shall be used in designing the experimental methods and in evaluating the results. Additionally, clinicians shall be given information about the therapeutic potential of the product and about the hazards connected with its use.

In some cases it may be necessary to test the metabolites of the parent compound where these represent the residues of concern.

An excipient used in the pharmaceutical field for the first time shall be treated like an active substance.

2. Pharmacology

Pharmacological studies are of fundamental importance in clarifying the mechanisms by which the medicinal product produces its therapeutic effects and therefore pharmacological studies conducted in experimental and target species of animal should be included in Part 4.

However, pharmacological studies may also assist in the understanding of toxicological phenomena. Moreover, where a medicinal product produces pharmacological effects in the absence of a toxic response, or at doses lower than those required to elicit toxicity, these pharmacological effects shall be taken into account during the evaluation of the safety of the medicinal product.

j)), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

Les États membres doivent veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire prévues par la directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 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(4) et la directive 88/320/CEE du Conseil du 9 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire(5).

A. ESSAIS D'INNOCUITÉ

Chapitre premier

Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence:

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

Therefore the safety documentation shall always be preceded by details of pharmacological investigations undertaken in laboratory animals and all relevant information observed during clinical studies in the target animal.

3. Toxicology

3.1. Single-dose toxicity

Single-dose toxicity studies can be used to predict:

- the possible effects of acute overdosage in the target species,
- the possible effects of accidental administration to humans,
- the doses which may usefully be employed in the repeat dose studies.

Single dose toxicity studies should reveal the acute toxic effects of the substance and the time course for their onset and remission.

These studies should normally be carried out in at least two mammalian species. One mammalian species may be replaced, if appropriate, by an animal species for which the medicinal product is intended. At least two different routes of administration should normally be studied. One of these may be the same as, or similar to, that proposed for the target species. If substantial exposure of the user of the medicinal product is anticipated, for example by inhalation or dermal contact, these routes should be studied.

In order to reduce the number and suffering of the animals involved, new protocols for single dose toxicity testing are continually being developed. Studies carried out in accordance with these new procedures when properly validated will be accepted, as well as studies carried out in accordance with established internationally recognized guidelines.

3.2. Repeated-dose toxicity

Repeated-dose toxicity tests are intended to reveal any physiological and/or

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

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

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

2. Pharmacologie

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

D'autre part, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament.

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

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

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

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination,
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme,

pathological changes induced by repeated administration of the active substance or combination of active substances under examination, and to determine how these changes are related to dosage.

In the case of substances or medicinal products intended solely for use in non food-producing animals, a repeated dose toxicity study in one species of experimental animal will normally be sufficient. This study may be replaced by a study conducted in the target animal. The frequency and route of administration, and the duration of the study should be chosen having regard to the proposed conditions of clinical use. The investigator shall give his reasons for the extent and duration of the trials and the dosages chosen.

In the case of substances or medicinal products intended for use in food producing animals, the study should be conducted in at least two species, one of which should be a non-rodent. The investigator shall give his reasons for the choice of species, having regard to the available knowledge of the metabolism of the product in animals and man. The test substance shall be administered orally. The duration of the test shall be at least 90 days. The investigator shall clearly state and give his reasons for the method and frequency of administration and the length of the trials.

The maximum dose should normally be selected so as to bring harmful effects to light. The lowest dose level should not produce any evidence of toxicity.

Evaluation of the toxic effects shall be based on observation of behaviour, growth, haematology and physiological tests, especially those relating to the excretory organs, and also on autopsy reports and accompanying histological data. The choice and range of each group of tests depends on the species of animal used and the state of scientific knowledge at the time.

In the case of new combinations of known substances which have been investigated in accordance with the provisions of this Directive, the repeated-dose tests may, except where toxicity tests have demonstrated potentiation or novel toxic effects, be suitably modified by the investigator, who shall submit his reasons for such modifications.

3.3. Tolerance in the target species

- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

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

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

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

3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de

Details should be provided of any signs of intolerance which have been observed during studies conducted in the target species in accordance with the requirements of Part 4, Chapter I, Section B. The studies concerned, the dosages at which the intolerance occurred and the species and breeds concerned should be identified. Details of any unexpected physiological changes should also be provided.

3.4. Reproductive toxicity including teratogenicity

3.4.1. Study of the effects on reproduction

The purpose of this study is to identify possible impairment of male or female reproductive function or harmful effects on progeny resulting from the administration of the medicinal products or substance under investigation.

In the case of substances or medicinal products intended for use in food-producing animals, the study of the effects on reproduction shall be carried out in the form of a two-generation study on at least one species, usually a rodent. The substance or product under investigation shall be administered to males and females at an appropriate time prior to mating. Administration should continue until the weaning of the F2 generation. At least three dose levels shall be used. The maximum dose should be selected so as to bring harmful effects to light. The lowest dose level should not produce any evidence of toxicity.

Evaluation of the effects on reproduction shall be based upon fertility, pregnancy and maternal behaviour; the suckling, growth and development of the F1 offspring from conception to maturity; the development of the F2 offspring to

substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux 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 du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

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

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

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

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

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

weaning.

3.4.2. Study of embryotoxic/fetotoxic effects including teratogenicity

In the case of substances or medicinal products intended for use in food producing animals, studies of embryotoxic/fetotoxic effects, including teratogenicity, shall be carried out. These studies shall be carried out in at least two mammalian species, usually a rodent and the rabbit. The details of the test (number of animals, doses, time at which administered and criteria for the evaluation of results) shall depend on the state of scientific knowledge at the time the application is lodged and the level of statistical significance which the results should attain. The rodent study may be combined with the study of effects on reproductive function.

In the case of substances or medicinal products which are not intended for use in food producing animals, a study of embryotoxic/fetotoxic effects, including teratogenicity, shall be required in at least one species, which may be the target species, if the product is intended for use in animals which might be used for breeding.

3.5. Mutagenicity

Mutagenicity tests are intended to assess the potential of substances to cause transmissible changes in the genetic material of cells.

Any new substance intended for use in veterinary medicinal products must be assessed for mutagenic properties.

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie, chapitre 1er, section B. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

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

3.4.1. Étude des effets au niveau de la reproduction

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

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

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

The number and types of tests and the criteria for the evaluation of the results shall depend on the state of scientific knowledge when the application is submitted.

3.6. Carcinogenicity

Long term animal carcinogenicity studies will usually be required for substances to which human beings will be exposed

- which have a close chemical analogy with known carcinogens,
- which during mutagenicity testing produced results indicating a possibility of carcinogenic effects,
- which have given rise to suspect signs during toxicity testing.

The state of scientific knowledge at the time the application is submitted shall be taken into account when designing carcinogenicity studies and evaluating their results.

3.7. Exceptions

Where a medicinal product is intended for topical use, systemic absorption shall be investigated in the target species of animal. If it is proved that systemic absorption is negligible, the repeated dose toxicity tests, the tests for reproductive toxicity and the carcinogenicity tests may be omitted, unless:

- under the conditions of use laid down, oral ingestion of the medicinal product by the animal is to be expected, or
- the medicinal particular may enter foodstuffs obtained from the treated animal (intramammary preparations).

4. Other requirements

4.1. Immunotoxicity

3.4.2. Étude des effets embryotoxiques et foetotoxiques y compris la tératogénéicité

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

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

3.5. Mutagénéicité

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

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

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

3.6. Cancérogénéicité

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

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

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

Where the effects observed during repeated dose studies in animals include specific changes in lymphoid organ weights and/or histology and changes in the cellularity of lymphoid tissues, bone marrow or peripheral leukocytes, the investigator shall consider the need for additional studies of the effects of the product on the immune system.

The state of scientific knowledge at the time the application is submitted shall be taken into account when designing such studies and evaluating their results.

4.2. Microbiological properties of residues

4.2.1. Potential effects on the human gut flora

The microbiological risk presented by residues of anti-microbial compounds for the human intestinal flora shall be investigated in accordance with the state of scientific knowledge at the time the application is submitted.

4.2.2. Potential effects on the microorganisms used for industrial food processing

In certain cases, it may be necessary to carry out tests to determine whether residues cause difficulties affecting technological processes in industrial foodstuff processing.

4.3. Observations in humans

Information shall be provided showing whether the constituents of the veterinary medicinal product are used as medicinal products in human therapy; if this is so, a report should be made on all the effects observed (including adverse reactions) in humans and on their cause, to the extent that they may be important for the assessment of the veterinary medicinal product, where appropriate in the light of trial results of bibliographical documents; where constituents of the veterinary medicinal products are themselves not used or are no longer used as medicinal products in human therapy, the reasons should be stated.

5. Ecotoxicity

5.1. The purpose of the study of the ecotoxicity of a veterinary medicinal product is to assess the potential harmful effects which the use of the product may cause to the environment and to identify any precautionary measures which may be

3.7. Dérogations

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

- il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale,

ou si

- le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (implants mammaires).

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité

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

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

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

necessary to reduce such risks.

5.2. An assessment of ecotoxicity shall be compulsory for any application for marketing authorization for a veterinary medicinal product other than applications submitted in accordance with Articles 12(3)(j) and 13(1).

5.3. This assessment shall normally be conducted in two phases.

In the first phase, the investigator shall assess the potential extent of exposure to the environment of the product, its active substances or relevant metabolites, taking into account:

- the target species, and the proposed pattern of use (for example, mass-medication or individual animal medication),
- the method of administration, in particular the likely extent to which the product will enter directly into environmental systems,

- the possible excretion of the product, its active substances or relevant metabolites into the environment by treated animals; persistence in such excreta,

- the disposal of unused or waste product.

5.4. In a second phase, having regard to the extent of exposure of the product to the environment, and the available information about the physical/chemical, pharmacological and/or toxicological properties of the compound which has been obtained during the conduct of the other tests and trials required by this Directive, the investigator shall then consider whether further specific investigation of the effects of the product on particular eco-systems is necessary.

5.5. As appropriate, further investigation may be required of:

- fate and behaviour in soil,
- fate and behaviour in water and air,
- effects on aquatic organisms,

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

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

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

4.3. Observations chez l'homme

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

5. Écotoxicité

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

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1.

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

Lors de la première étape, l'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte:

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe

- effects on other non-target organisms.

These further investigations shall be carried out in accordance with the test protocols laid down in Annex V of Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances(6), or where an end point is not adequately covered by these protocols, in accordance with other internationally recognized protocols on the veterinary medicinal product and/or the active substance(s) and/or the excreted metabolites as appropriate. The number and types of tests and the criteria for their evaluation shall depend upon the state of scientific knowledge at the time the application is submitted.

Chapter II

Presentation of particulars and documents

As in any scientific work, the dossier of safety tests shall include the following:

- (a) an introduction defining the subject, accompanied by any useful bibliographical references;
- (b) the detailed identification of the substance under review, including:
 - international non-proprietary name (INN),
 - International Union of Pure and Applied Chemistry Name (IUPAC),

- Chemical Abstract Service (CAS) number,
- therapeutical and pharmacological classification,

- directement dans des écosystèmes,
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à l'expérimentateur de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'étendue et de la durée de l'exposition du produit à l'environnement et des renseignements sur ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par la présente directive.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne:

- le devenir et le comportement dans le sol,
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air,
- les effets sur les organismes aquatiques,
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses(6), ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II

Présentation des renseignements et documents

- synonyms and abbreviations,
 - structural formula,
 - molecular formula,
 - molecular weight,
 - degree of impurity,
 - qualitative and quantitative composition of impurities,
 - description of physical properties,
 - melting point,
 - boiling point,
 - vapour pressure,
 - solubility in water and organic solvents expressed in g/l, with indication of temperature,
 - density,
 - spectra of refraction, rotation, etc;
- (c) a detailed experimental protocol giving the reasons for any omission of certain tests listed above, a description of the methods, apparatus and materials used, details of the species, breed or strain of animals, where they were obtained, their number and the conditions under which they were housed and fed, stating inter alia whether they were free from specific pathogens (SPF);
- (d) all the results obtained, whether favourable or unfavourable. The original data should be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. By way of explanation, the results may be accompanied by illustrations;
- (e) a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;
- (f) an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety of the substance, on its safety margin in the test animal and the target animal and its possible side-effects, on its fields of application, on its active dose levels and any possible incompatibilities;
- (g) a detailed description and a thorough discussion of the results of the study of the safety of residues in food, and its relevance for the evaluation of potential risks presented by residues to humans. This discussion shall be followed by proposals to ensure that any danger to man is eliminated by applying internationally recognized assessment criteria, for example: no observed effect level in animals, proposals for a choice of safety factor and for acceptable daily

- Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre:
- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) la description détaillée de la substance à l'étude comprenant:
- la dénomination commune internationale (DCI),
 - la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA),
 - le numéro du Chemical Abstract Service (CAS),
 - la classification thérapeutique et pharmacologique,
 - les synonymes et abréviations,
 - la formule structurale,
 - la formule moléculaire,
 - le poids moléculaire,
 - le degré de pureté,
 - la composition qualitative et quantitative des impuretés,
 - la description des propriétés physiques,
- le point de fusion,
- le point d'ébullition,
- la pression de vapeur,
- la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,

<p>intake (ADI); (h) a thorough discussion of any risks for persons preparing the medicinal product or administering it to animals, followed by proposals for appropriate measures to reduce such risks; (i) a thorough discussion of the risks which use of the veterinary medicinal product under the practical conditions proposed may represent for the environment followed by appropriate proposals to reduce such risks; (j) all information necessary to acquaint the clinician as fully as possible with the utility of the proposed product. The discussion will be supplemented by suggestions as to side-effects and possible treatment for acute toxic reactions in animals to which the product is to be administered;</p>	<p>- la densité, - les spectres de réfraction, de rotation, etc.;</p>
<p>(k) a concluding expert report which provides a detailed critical analysis of the information referred to above in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of all the results of the relevant safety tests and precise bibliographical references.</p>	<p>c) un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF); d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. À titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;</p>
<p>B. RESIDUE TESTING</p>	<p>e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;</p>
<p>Chapter I</p>	<p>f) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à la sécurité du produit sur les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination et sur ses effets indésirables possibles, son champ d'application, les doses actives et les incompatibilités éventuelles;</p>
<p>Performance of tests</p>	<p>g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (DJA);</p>
<p>1. Introduction</p>	<p>h) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;</p>
<p>For the purposes of this Directive, "residues" means all active substances or metabolites thereof which remain in meat or other foodstuffs produced from the animal to which the medicinal product in question has been administered.</p>	<p>i) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;</p>
<p>The purpose of studying residues is to determine whether, and if so under what conditions and to what extent, residues persist in foodstuffs produced from</p>	<p>j) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions</p>

<p>treated animals and to ascertain the withdrawal periods to be adhered to in order to obviate any hazard to human health and/or difficulties in the industrial processing of foodstuffs.</p>	<p>relatives aux effets indésirables et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination;</p>
<p>Assessment of the hazard due to residues entails establishing whether residues are present in the animals treated under recommended conditions of use and investigating the effects of those residues.</p>	<p>k) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des informations visées ci-dessus, élaborée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les essais de sécurité pertinents et de références bibliographiques exactes.</p>
<p>In the case of veterinary medicinal products intended for use in food-producing animals, the residue documentation shall show:</p>	<p>B. ÉTUDE DES RÉSIDUS</p>
<p>1. to what extent, and how long, do residues of the veterinary medicinal product or its metabolites persist in the tissues of the treated animal or foodstuffs obtained therefrom;</p>	<p>Chapitre premier</p>
<p>2. that in order to prevent any risk to the health of the consumer of foodstuffs of treated animals, or difficulties in the industrial processing of foodstuffs, it is possible to establish realistic withdrawal periods which can be observed under practical farming conditions;</p>	<p>Conduite des essais</p>
<p>3. that practical analytical methods suitable for routine use are available to verify compliance with the withdrawal period.</p>	<p>1. Introduction</p>
<p>2. Metabolism and residue kinetics</p>	<p>Pour l'application de la présente directive, on entend par "résidus" toutes les substances actives ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré.</p>
<p>2.1. Pharmacokinetics (absorption, distribution, biotransformation, excretion)</p>	<p>L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la santé humaine et/ou inconvénient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.</p>
<p>The purpose of pharmacokinetic studies with respect to residues of veterinary medicinal products is to evaluate the absorption, distribution, biotransformation and excretion of the product in the target species.</p>	<p>Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.</p>
<p>The final product, or a formulation which is bioequivalent, shall be administered to the target species at the maximum recommended dose.</p>	<p>Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence:</p>
<p>Having regard to the method of administration, the extent of absorption of the medicinal product shall be fully described. If it is demonstrated that systemic absorption of products for topical application is negligible, further residue studies will not be required.</p>	<p>1) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent;</p>
<p>The distribution of the medicinal product in the target animal shall be described; the possibility of plasma protein binding, or passage into milk or eggs and of the</p>	<p>2) la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour</p>

accumulation of lipophilic compounds shall be considered.

The pathways for the excretion of the product from the target animal shall be described. The major metabolites shall be identified and characterised.

2.2. Depletion of residues

The purposes of these studies, which measure the rate at which residues deplete in the target animal after the last administration of the medicinal product, is to permit the determination of withdrawal periods.

At varying times after the test animal has received the final dose of the medicinal product, the quantities of residues present shall be determined by appropriate physical, chemical or biological methods; the technical procedures and the reliability and sensitivity of the methods employed shall be specified.

3. Routine analytical method for the detection of residues

Analytical procedures shall be proposed which can be carried out in the course of a routine examination and which have a level of sensitivity such as to enable violations of legally permitted maximum residue limits to be detected with certainty.

The analytical method proposed shall be described in detail. It shall be validated and shall be sufficiently rugged for use under normal conditions of routine monitoring for residues.

The following characteristics shall be described:

- specificity,
- accuracy, including sensitivity,
- precision,
- limit of detection,
- limit of quantitation,
- practicability and applicability under normal laboratory conditions,

la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvénient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;
3) l'existence de méthodes de contrôle pratiques de routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

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

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

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

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

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

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

2.2. Déplétion des résidus

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

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

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

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

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

- susceptibility to interference.

The suitability of the analytical method proposed shall be evaluated in the light of the state of scientific and technical knowledge at the time the application is submitted.

Chapter II

Presentation of particulars and documents

As in any scientific work, the dossier of residue tests shall include the following:

(a) an introduction defining the subject, accompanied by any useful bibliographical references;

(b) a detailed identification of the medicinal, including:

- composition,

- purity,

- batch identification,

- relationship to the final product,

- specific activity and radio-purity of labelled substances,

- position of labelled atoms in the molecule;

(c) a detailed experimental protocol giving the reasons for any omission of certain tests listed above, a description of the methods, apparatus and materials used, details of the species, breed or strain of animals, where they were obtained, their number and the conditions under which they were housed and fed;

(d) all the results obtained, whether favourable or unfavourable. The original data should be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. The results may be accompanied by illustrations;

(e) a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;

(f) an objective discussion of the results obtained, followed by proposals for maximum residue limits for the active substances contained in the product, specifying the marker residue and target tissues concerned, and proposals concerning the withdrawal periods necessary to ensure that no residues which might constitute a hazard for consumers are present in foodstuffs obtained from treated animals;

contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées:

- spécificité,

- exactitude, y compris la sensibilité,

- précision,

- limite de détection,

- limite de quantification,

- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire,

- sensibilité aux interférences.

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

Chapitre II

Présentation des renseignements et documents

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

a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;

b) une description détaillée du médicament comprenant:

- la composition,

- le degré de pureté,

- l'identification du lot,

(g) a concluding expert report which provides a detailed critical analysis of the information referred to above in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of the results of the residue tests and precise bibliographical references.

PART 4

Pre-clinical and clinical testing

The particulars and documents which shall accompany applications for marketing authorizations pursuant to Articles 12(3)(j) and 13(1) shall be submitted in accordance with the provisions of this Part.

Chapter I

Pre-clinical requirements

Pre-clinical studies are required to establish the pharmacological activity and the tolerance of the product.

A. PHARMACOLOGY

A.1. Pharmacodynamics

The study of pharmacodynamics shall follow two distinct lines of approach:

First, the mechanism of action and the pharmacological effects on which the recommended application in practice is based shall be adequately described. The results shall be expressed in quantitative terms (using, for example, dose-effect curves, time-effect curves, etc.) and, wherever possible, in comparison with a substance the activity of which is well known. Where a higher efficacy is being claimed for an active substance, the difference shall be demonstrated and shown to be statistically significant.

Secondly, the investigator shall give an overall pharmacological assessment of the active substance, with special reference to the possibility of side-effects. In

- la relation avec le produit fini,

- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées,
- la position des atomes marqués dans la molécule;

c) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression d'un quelconque des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées;

d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;

e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;

f) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, en précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés; d'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur;

g) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des éléments cités ci-dessus à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

QUATRIÈME PARTIE

Essais précliniques et cliniques

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions de la présente partie.

Chapitre premier

general, the main functions shall be investigated.

The investigator shall identify the effect of the route of administration, formulation, etc, on the pharmacological activity of the active substance.

The investigations shall be intensified where the recommended dose approaches that liable to produce adverse reactions.

The experimental techniques, unless they are standard procedures, shall be described in such detail as to allow them to be reproduced, and the investigator shall establish their validity. The experimental results shall be set out clearly and, for certain types of tests, their statistical significance quoted.

Unless good reasons are given to the contrary, any quantitative modification of responses resulting from repeated administration of the substance shall also be investigated.

Medicinal combinations may be prompted either on pharmacological grounds or by clinical indications. In the first case, the pharmacodynamic and/or pharmacokinetic studies shall demonstrate those interactions which might make the combination itself of value in clinical use. In the second case, where scientific justification for the medicinal combination is sought through clinical experimentation, the investigation shall determine whether the effects expected from the combination can be demonstrated in animals and, at least, the importance of any adverse reactions shall be checked. If a combination includes a novel active substance, the latter shall have been previously studied in depth.

A.2. Pharmacokinetics

Basic pharmacokinetic information concerning a new active substance is generally useful in the clinical context.

Pharmacokinetic objectives can be divided into two main areas:

- (i) descriptive pharmacokinetics leading to the evaluation of basic parameters such as body clearance, volume(s) of distribution, mean residence time, etc;
- (ii) use of these parameters to investigate the relationships between dosage regimen, plasma and tissue concentration and pharmacologic, therapeutic or toxic effects.

In target species, pharmacokinetic studies are, as a rule, necessary in order to

Exigences d'ordre préclinique

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

A. PHARMACOLOGIE

A.1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

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

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique globale de la substance active, en visant spécialement la possibilité d'effets indésirables. En général, il convient d'explorer les principales fonctions.

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

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

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

Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une

employ drugs with the greatest possible efficacy and safety. Such studies are especially useful to assist the clinician in establishing dosage regimens (route and site of administration, dose, dosing interval, number of administrations, etc.) and to adopt dosage regimens according to certain population variables (e.g. age, disease). Such studies can be more efficient in number of animals and generally provide more information than classical dose titration studies.

In the case of new combinations of known substances which have been investigated in accordance with the provisions of this Directive, pharmacokinetic studies of the fixed combination are not required if it can be justified that the administration of the active substances as a fixed combination does not change their pharmacokinetic properties.

A.2.1. Bioavailability/bioequivalence

Appropriate bioavailability studies shall be undertaken to establish bioequivalence:

- when comparing a reformulated medicinal product with the existing one,
- when comparing a new method or route of administration with an established one,
- in all cases referred to in Article 13(1).

B. TOLERANCE IN THE TARGET SPECIES OF ANIMAL

The purpose of this study, which shall be carried out with all animal species for which the medicinal product is intended, is to carry out in all such animal species local and general tolerance trials designed to establish a tolerated dosage wide enough to allow an adequate safety margin and the clinical symptoms of intolerance using the recommended route or routes, in so far as this may be

administration réitérée doit également être étudiée.

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

A.2. Pharmacocinétique

Pour les nouvelles substances actives, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

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

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

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

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

achieved by increasing the therapeutic dose and/or the duration of treatment. The report on the trials shall contain as many details as possible of the expected pharmacological effects and the adverse reactions; the latter shall be assessed with due regard to the fact that the animals used may be of very high value.

The medicinal product shall be administered at least via the recommended route of administration.

C. RESISTANCE

Data on the emergence of resistant organisms are necessary in the case of medicinal products used for the prevention or treatment of infectious diseases or parasitic infestations in animals.

Chapter II

Clinical requirements

1. General principles

The purposes of clinical trials are to demonstrate or substantiate the effect of the veterinary medicinal product after administration of the recommended dosage, to specify its indications and contra-indications according to species, age, breed and sex, its directions for use, any adverse reactions which it may have and its safety and tolerance under normal conditions of use.

Unless justified, clinical trials shall be carried out with control animals (controlled clinical trials). The effect obtained should be compared with a placebo or with absence of treatment and/or with the effect of an authorized medicinal product known to be of therapeutic value. All the results obtained, whether positive or negative, shall be reported.

The methods used to make the diagnosis shall be specified. The results shall be set out by making use of quantitative or conventional clinical criteria. Adequate statistical methods shall be used and justified.

In the case of a veterinary medicinal product intended primarily for use as a performance enhancer, particular attention shall be given to:

- the yield of animal produce,
- the quality of animal produce (organoleptic, nutritional, hygienic and technological qualities),
- nutritional efficiency and growth of animal,

A.2.1. Biodisponibilité/bioéquivalence

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

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament est comparée à la formule existante,

- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie,

- dans tous les cas visés à l'article 13, paragraphe 1.

B. TOLÉRANCE CHEZ L'ANIMAL DE DESTINATION

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

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

C. RÉSISTANCE

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

Chapitre II

Exigences d'ordre clinique

1. Principes généraux

- the general status of health of the animal.

Experimental data shall be confirmed by data obtained under practical field conditions.

Where, in respect of particular therapeutic indications, the applicant can show that he is unable to provide comprehensive data on therapeutic effect because:

(a) the indications for which the medicinal product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence;

(b) in the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided;

the marketing authorization may only be granted subject to the following conditions:

(a) the medicinal product in question is to be supplied on veterinary prescription only and may, in certain cases, be administered only under strict veterinary supervision;

(b) the package insert and any other information must draw the attention of the veterinary practitioner to the fact that, in certain specified respects, the particulars available concerning the medicinal product in question are as yet incomplete.

2. Performance of trials

All veterinary clinical trials shall be conducted in accordance with a fully considered detailed trial protocol which shall be recorded in writing prior to commencement of the trial. The welfare of the trial animals shall be subject to veterinary supervision and shall be taken fully into consideration during the elaboration of any trial protocol and throughout the conduct of the trial.

Pre-established systematic written procedures for the organization, conduct, data collection, documentation and verification of clinical trials shall be required.

Before the commencement of any trial, the informed consent of the owner of the

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

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

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

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

- au rendement du produit d'origine animale,

- à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique),

- à la valeur alimentaire et à la croissance de l'animal,

- à l'état de santé général de l'animal.

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

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

a) les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets;

b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des

animals to be used in the trial shall be obtained and documented. In particular, the animal owner shall be informed in writing of the consequences of participation in the trial for the subsequent disposal of treated animals or for the taking of foodstuffs from treated animals. A copy of this notification, countersigned and dated by the animal owner, shall be included in the trial documentation.

Unless the trial is conducted with a blind design, the provisions of Articles 58, 59 and 60 concerning the labelling of veterinary medicinal products shall apply by analogy to the labelling of formulations intended for use in veterinary clinical trials. In all cases, the words "for veterinary clinical trial use only" shall appear prominently and indelibly upon the labelling.

Chapter III

Particulars and documents

As in any scientific work, the dossier on efficacy shall include an introduction defining the subject accompanied by any useful bibliographical documentation.

All pre-clinical and clinical documentation must be sufficiently detailed to enable an objective judgement to be made. All studies and trials must be reported, whether favourable or unfavourable to the applicant.

1. Records of pre-clinical observations

Wherever possible, particulars shall be given of the results of:

(a) tests demonstrating pharmacological actions;

renseignements complets,

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

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

2. Conduite des essais

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

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

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

À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58, 59 et 60 relative à l'étiquetage des médicaments vétérinaires s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention "pour essais cliniques vétérinaires uniquement" doit être

(b) tests demonstrating the pharmacological mechanisms underlying the therapeutic effect;

(c) tests demonstrating the main pharmacokinetic processes.

Should unexpected results occur during the course of the tests, these should be detailed.

Additionally the following particulars shall be provided in all pre-clinical studies:

(a) a summary;

(b) a detailed experimental protocol giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as species, age, weight, sex, number, breed or strain of animals, identification of animals, dose, route and schedule of administration;

(c) a statistical analysis of the results where relevant;

(d) an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

Total or partial omission of these data must be explained.

2.1. Records of clinical observations

All the particulars shall be supplied by each of the investigators on individual record-sheets in the case of individual treatment and collective record-sheets in the case of collective treatment.

The particulars supplied shall take the following form:

(a) name, address, function and qualifications of investigator in charge;

(b) place and date of treatment; name and address of owner of the animals;

(c) details of the trial protocol giving a description of the methods used, including methods of randomization and blinding, details such as the route of administration, schedule of administration, the dose, identification of trial animals, species, breeds or strains, age, weight, sex, physiological status;

(d) method of rearing and feeding, stating the composition of the feed and the nature and quantity of any additives contained in the feed;

(e) case history (as full as possible), occurrence and course of any inter-current

appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

Chapitre III

Renseignements et documents

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

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

1. Fiches d'observations précliniques

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

a) des essais démontrant les actions pharmacologiques;

b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique;

c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques.

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

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

a) un résumé;

b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations;

c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;

d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

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

2.1. Fiches d'observations cliniques

<p>diseases;</p> <p>(f) diagnosis and means used to make it;</p> <p>(g) symptoms and severity of the disease, if possible according to conventional criteria;</p> <p>(h) the precise identification of the clinical trial formulation used in the trial;</p> <p>(i) dosage of the medicinal product, method, route and frequency of administration and precautions, if any, taken during administration (duration of injection, etc.);</p> <p>(j) duration of treatment and period of subsequent observation;</p> <p>(k) all details concerning medicinal products (other than that under study) which have been administered during the period of examination, either prior to or concurrently with the test product and, in the latter case, details of the interactions observed;</p> <p>(l) all results of the clinical trials (including unfavourable or negative results) with a full statement of the clinical observations and the results of the objective tests of activity (laboratory analyses, physiological tests), required to evaluate the application; the techniques used must be specified, and the significance of any variations in the results explained (e.g. variance in method, variance between individuals or the effects of the medication); demonstration of the pharmacodynamic effect in animals shall not in itself suffice to justify conclusions concerning any therapeutic effect;</p> <p>(m) all particulars of any unintended effects, whether harmful or not, and of any measures taken in consequence; the cause-and-effect relationship shall be investigated if possible;</p> <p>(n) effect of animals' performance (e.g. egg-laying, milk production and reproductive function);</p> <p>(o) effects on the quality of foodstuffs obtained from treated animals, particularly in the case of medicinal products intended for use as performance enhancers;</p> <p>(p) a conclusion on each individual case or, where collective treatment is concerned, on each collective case.</p> <p>Omission of one or more items (a) to (p) shall be justified.</p> <p>The marketing authorization holder shall make all necessary arrangements to ensure that the original documents, which formed the basis of the data supplied,</p>	<p>Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.</p> <p>Les renseignements fournis sont présentés comme suit:</p> <p>a) nom, adresse, fonction et titres de l'expérimentateur responsable;</p> <p>b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux;</p> <p>c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais à l'aveugle, et précisant la voie d'administration, le plan des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;</p> <p>d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments;</p> <p>e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente;</p> <p>f) diagnostic et moyens mis en oeuvre pour l'établir;</p> <p>g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc.);</p> <p>h) identification précise de la préparation d'essai utilisée pour l'essai clinique;</p> <p>i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);</p> <p>j) durée du traitement et période d'observation subséquente;</p> <p>k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit</p>
---	--

are kept for at least five years after the veterinary medicinal product is no longer authorized.

2.2. Summary and conclusions of clinical observations

In respect of each clinical trial, the clinical observations shall be summarized in a synopsis of the trials and the results thereof, indicating in particular:

- (a) the number of controls, the number of animals treated either individually or collectively, with a breakdown according to species, breed or strain, age and sex;
- (b) the number of animals withdrawn prematurely from the trials and the reasons for such withdrawal;
- (c) in the case of control animals, whether they have:
 - received no treatment;
 - received a placebo;
 - received another authorized medicinal product of known effect;
 - received the active substance under investigation in a different formulation or by a different route;
- (d) the frequency of observed adverse reactions;
- (e) observations as to the effect on performance (e.g. egg-laying, milk production, reproductive function and food quality);
- (f) details concerning test animals which may be at increased risk owing to their age, their mode of rearing or feeding, or the purpose for which they are intended, or animals the physiological or pathological condition of which requires special consideration;
- (g) a statistical evaluation of the results, when this is called for by the test programme.

simultanément, et dans ce cas, sur les interactions constatées;

- l) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication); la mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique;
- m) toutes informations sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;
- n) incidence sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);
- o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;
- p) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

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

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

2.2. Résumé et conclusions des observations cliniques

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

- a) le nombre de témoins, le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci:
 - n'ont reçu aucun traitement,

Finally, the investigator shall draw general conclusions from the experimental evidence, expressing his opinion on the harmlessness of the medicinal product under the proposed conditions of use, its therapeutic effect and any useful information relating to indications and contra-indications, dosage and average duration of treatment and where appropriate, any interactions observed with other medicinal products or feed additives as well as any special precautions to be taken during treatment and the clinical symptoms of overdosage.

In the case of fixed combination products, the investigator shall also draw conclusions concerning the safety and the efficacy of the product when compared with the separate administration of the active substances involved.

3. Concluding expert report

The concluding expert report shall provide a detailed critical analysis of all the pre-clinical and clinical documentation in the light of the state of scientific knowledge at the time the application is submitted together with a detailed summary of the results of the tests and trials submitted and precise bibliographic references.

TITLE II

Requirements for immunological veterinary medicinal products

Without prejudice to the specific requirements laid down by Community legislation for the control and eradication of animal disease, the following requirements shall apply to immunological veterinary medicinal products.

PART 5

Summary of the dossier

A. ADMINISTRATIVE DATA

The immunological veterinary medicinal product which is the subject of the application shall be identified by name and by name of the active substances,

- ont reçu un placebo,

- ont reçu un autre médicament autorisé à effet connu,

- 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 relatives à l'incidence sur la performance (par exemple ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments);

f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais.

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

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

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de

together with the strength and pharmaceutical form, the method and route of administration, and a description of the final sales presentation of the product.

The name and address of the applicant shall be given, together with the name and address of the manufacturer and the sites involved in the different stages of manufacture (including the manufacturer of the finished product and the manufacturer(s) of the active substance(s)) and where relevant the name and address of the importer.

The applicant shall identify the number and titles of volumes of documentation submitted in support of the application and indicate what samples, if any, are also provided.

Annexed to the administrative data shall be copies of a document showing that the manufacturer is authorized to produce immunological veterinary medicinal products, as defined in Article 44 (with a brief description of the production site). Moreover, the list of organisms handled at the production site shall be given.

The applicant shall submit a list of countries in which authorization has been granted, copies of all the summaries of product characteristics in accordance with Article 14 as approved by Member States and a list of countries in which an application has been submitted.

B. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

The applicant shall propose a summary of the product characteristics, in accordance with Article 14.

In addition the applicant shall provide one or more specimens or mock-ups of the sales presentation of the immunological veterinary medicinal product, together with a package insert, where one is required.

C. EXPERT REPORTS

In accordance with Article 15(2) and (3) expert reports must be provided on all aspects of the documentation.

Each expert report shall consist of a critical evaluation of the various tests and/or trials, which have been carried out in accordance with this Directive, and bring out all the data relevant for evaluation. The expert shall give his opinion as to whether sufficient guarantees have been provided as to the quality, safety and efficacy of the product concerned. A factual summary is not sufficient.

All important data shall be summarized in an appendix to the expert report, whenever possible in tabular or graphic form. The expert report and the

l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

TITRE II

Exigences concernant les médicaments immunologiques vétérinaires

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

CINQUIÈME PARTIE

Résumé du dossier

A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

Le médicament immunologique vétérinaire qui fait l'objet de la demande doit être identifié par son nom et par le nom des substances actives, ainsi que par son dosage et sa forme pharmaceutique, la méthode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du produit pour la vente.

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

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

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments immunologiques vétérinaires, conformément à l'article 44 (accompagné d'une brève description des locaux où a lieu la production). Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Le demandeur doit également soumettre une liste des pays dans lesquels une autorisation a été accordée ainsi qu'une copie de tous les résumés des

summaries shall contain precise cross references to the information contained in the main documentation.

Each expert report shall be prepared by a suitably qualified and experienced person. It shall be signed and dated by the expert, and attached to the report shall be brief information about the educational background, training and occupational experience of the expert. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.

PART 6

Analytical (physico-chemical, biological or microbiological) tests of immunological veterinary medicinal products

All test procedures used shall correspond to the state of scientific progress at the time and shall be validated procedures; results of the validation studies shall be provided.

All the test procedure(s) shall be described in sufficiently precise detail so as to be reproducible in control tests, carried out at the request of the competent authority; any special apparatus and equipment which may be used shall be described in adequate detail, possibly accompanied by a diagram. The formulae of the laboratory reagents shall be supplemented, if necessary, by the manufacturing method. In the case of test procedures included in the European Pharmacopoeia or the pharmacopoeia of a Member State, this description may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

A. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE PARTICULARS OF THE CONSTITUENTS

The particulars and documents which must accompany applications for marketing authorization, pursuant to Article 12(3)(c), shall be submitted in accordance with the following requirements.

1. Qualitative particulars

"Qualitative particulars" of all the constituents of the immunological veterinary medicinal product shall mean the designation or description of:

caractéristiques du produit, conformément à l'article 14 reconnus par les États membres, et enfin une liste des pays dans lesquels une demande a été déposée.

B. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

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

C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 15, paragraphes 2 et 3, il convient de fournir des rapports d'experts sur tous les aspects de la documentation.

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

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

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

SIXIÈME PARTIE

- the active substance(s),
- the constituents of the adjuvants,
- the constituent(s) of the excipients, whatever their nature or the quantity used, including preservatives, stabilisers, emulsifiers, colouring matter, flavouring, aromatic substances, markers, etc.,

- the constituents of the pharmaceutical form administered to animals.

These particulars shall be supplemented by any relevant data concerning the container and, where appropriate, its manner of closure, together with details of devices with which the immunological veterinary medicinal product will be used or administered and which will be delivered with the medicinal product.

2. The "usual terminology", to be used in describing the constituents of immunological veterinary medicinal products, shall mean, notwithstanding the application of the other provisions of Article 12(3)(c):

- in respect of substances which appear in the European Pharmacopoeia or, failing this, in the national pharmacopoeia of one of the Member States, the main title of the monograph in question, which will be obligatory for all such substances, with reference to the pharmacopoeia concerned,
- in respect of other substances, the international non-proprietary name recommended by the World Health Organization, which may be accompanied by another non-proprietary name or, failing these, the exact scientific designation; substances not having an international non-proprietary name or an exact scientific designation shall be described by a statement of how and from what they were prepared, supplemented, where appropriate, by any other relevant details,
- in respect of colouring matter, designation by the "E" code assigned to them in Directive 78/25/EEC.

3. Quantitative particulars

In order to give the "quantitative particulars" of the active substances of an immunological veterinary medicinal product, it is necessary to specify whenever possible the number of organisms, the specific protein content, the mass, the

Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments immunologiques vétérinaires

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

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

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point c), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Composition qualitative

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

- de la ou des substances actives,
- des composants des adjuvants,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et la quantité mise en oeuvre, 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.

number of International Units (IU) or units of biological activity, either per dosage-unit or volume, and with regard to the adjuvant and to the constituents of the excipients, the mass or the volume of each of them, with due allowance for the details provided in section B.

Where an International Unit of biological activity has been defined, this shall be used.

The units of biological activity for which no published data exist shall be expressed in such a way as to provide unambiguous information on the activity of the ingredients, e.g. by stating the immunological effect on which the method of determining the dose is based.

4. Development pharmaceuticals

An explanation shall be provided with regard to the composition, components and containers, supported by scientific data on development pharmaceuticals. The overage, with justification thereof, shall be stated. The efficacy of any preservative system shall be demonstrated.

B. DESCRIPTION OF MANUFACTURING METHOD OF THE FINISHED PRODUCT

The description of the manufacturing method accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(d), shall be drafted in such a way as to give an adequate description of the nature of the operations employed.

For this purpose the description shall include at least:

- the various stages of manufacture (including purification procedures) so that an assessment can be made of the reproducibility of the manufacturing procedure and of the risks of adverse effects on the finished products, such as microbiological contamination,

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

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

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

- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte sont désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté par la directive 78/25/CEE.

3. Composition quantitative

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

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

<p>- in the case of continuous manufacture, full details concerning precautions taken to ensure the homogeneity and consistency of each batch of the finished product,</p> <p>- mention of substances which cannot be recovered in the course of manufacture,</p> <p>- the details of the blending, with the quantitative particulars of all the substances used,</p> <p>- a statement of the stage of manufacture at which sampling is carried out for in-process control tests.</p>	<p>Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.</p> <p>4. Développement galénique</p> <p>Le choix de la composition, des composants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.</p>
<p>C. PRODUCTION AND CONTROL OF STARTING MATERIALS</p>	<p>B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION DU PRODUIT FINI</p>
<p>For the purposes of this paragraph "starting materials" means all components used in the production of the immunological veterinary medicinal product. Culture media used for the production of the active substance are considered as one single starting material.</p> <p>In the case of:</p>	<p>La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point d), est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.</p> <p>À cet effet, elle comporte au minimum:</p>
<p>- an active substance not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State,</p> <p>or</p> <p>- an active substance described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State when prepared by a method liable to leave impurities not mentioned in the pharmacopoeial monograph and for which the monograph is inappropriate to adequately control its quality,</p> <p>which is manufactured by a person different from the applicant, the latter may arrange for the detailed description of the manufacturing method, quality control during manufacture and process validation to be supplied directly to the competent authorities by the manufacturer of the active substance. In this case, the manufacturer shall however provide the applicant with all the data which may be necessary for the latter to take responsibility for the medicinal product. The manufacturer shall confirm in writing to the applicant that he shall ensure batch-to-batch consistency and not modify the manufacturing process or specifications without informing the applicant. Documents and particulars</p>	<p>- l'évocation des diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques ou effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique,</p> <p>- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini,</p> <p>- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication,</p> <p>- une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés,</p> <p>- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.</p>

supporting the application for such a change shall be supplied to the competent authorities.

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and Article 13(1) shall include the results of the tests relating to quality control of all the components used and shall be submitted in accordance with the following provisions.

1. Starting materials listed in pharmacopoeias

The monographs of the European Pharmacopoeia shall be applicable to all substances appearing in it.

In respect of other substances, each Member State may require observance of its own national pharmacopoeia with regard to products manufactured in its territory.

Components fulfilling the requirements of the European Pharmacopoeia or the pharmacopoeia of one of the Member States shall be deemed to comply sufficiently with Article 12(3)(i). In this case the description of the analytical methods may be replaced by a detailed reference to the pharmacopoeia in question.

Reference to pharmacopoeias of third countries may be permitted in cases where the substance is described neither in the European Pharmacopoeia nor in the national pharmacopoeia concerned; in that case the monograph shall be submitted, accompanied where necessary by a translation for which the applicant will be responsible.

Colouring matter shall, in all cases, satisfy the requirements of Council Directive 78/25/EEC.

The routine tests carried out on each batch of starting materials must be as stated in the application for marketing authorization. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof must be supplied that the

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 immunologique vétérinaire. Les milieux de culture utilisés pour la production de la substance active sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas:

- d'une substance active qui n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un État membre,

ou

- d'une substance active décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquelles les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j)), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment les

starting materials meet the quality requirements of that pharmacopoeia.

In cases where a specification or other provisions contained in a monograph of the European Pharmacopoeia or in the national pharmacopoeia of a Member State might be insufficient to ensure the quality of the substance, the competent authorities may request more appropriate specifications from the applicant for marketing authorization.

The competent authorities shall inform the authorities responsible for the pharmacopoeia in question. The applicant for marketing authorization shall provide the authorities of that pharmacopoeia with the details of the alleged insufficiency and the additional specifications applied.

In cases where a starting material is described neither in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member State, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia can be accepted; in such cases, the applicant shall submit a copy of the monograph accompanied where necessary by the validation of the test procedures contained in the monograph and by a translation where appropriate. For active ingredients, demonstration of the ability of the monograph adequately to control their quality shall be presented.

2. Starting materials not listed in a pharmacopoeia

2.1. Starting materials of biological origin

The description shall be given in the form of a monograph.

Whenever possible, vaccine production shall be based on a seed lot system and on established cell banks. For the production of immunological veterinary medicinal products consisting of serums, the origin, general health and immunological status of the producing animals shall be indicated; defined pools of source materials shall be used.

The origin and history of starting materials shall be described and documented. For genetically engineered starting materials this information shall include details such as the description of the starting cells or strains, the construction of the

résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les composants mis en oeuvre. Ces renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

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

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

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

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

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

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

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes

expression vector (name, origin, function of the replicon, promoter enhancer and other regulator elements), control of the sequence of DNA or RNA effectively inserted, oligonucleotidic sequences of plasmid vector in cells, plasmid used for cotransfection, added or deleted genes, biological properties of the final construct and the genes expressed, copy number and genetic stability.

Seed materials, including cell banks and raw serum for anti-serum production shall be tested for identity and adventitious agents.

Information shall be provided on all substances of biological origin used at any stage in the manufacturing procedure. The information shall include:

- details of the source of the materials,
- details of any processing, purification and inactivation applied, with data on the validation of these process and in-process controls,
- details of any tests for contamination carried out on each batch of the substance.

If the presence of adventitious agents is detected or suspected, the corresponding material shall be discarded or used in very exceptional circumstances only when further processing of the product ensures their elimination and/or inactivation; elimination and/or inactivation of such adventitious agents shall be demonstrated.

When cell banks are used, the cell characteristics shall be shown to have remained unchanged up to the highest passage level used for the production.

For live attenuated vaccines, proof of the stability of the attenuation characteristics of the seed has to be given.

peuvent exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

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

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

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.

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

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

Le matériel souche, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les

When required, samples of the biological starting material or reagents used in the testing procedures shall be provided to enable the competent authority to arrange for check tests to be carried out.

2.2. Starting materials of non-biological origin

The description shall be given in the form of a monograph under the following headings:

- the name of the starting material meeting the requirements of point 2 of Section A shall be supplemented by any trade or scientific synonyms,
- the description of the starting material, set down in a form similar to that used in a descriptive item in the European Pharmacopoeia,
- the function of the starting material,
- methods of identification,
- purity shall be described in relation to the sum total of predictable impurities, especially those which may have a harmful effect and, if necessary, those which, having regard to the combination of substances to which the application refers, may adversely effect the stability of the medicinal product or distort analytical results. A brief description shall be provided of the tests undertaken to establish the purity of each batch of the starting material,
- any special precautions which may be necessary during storage of the starting material and, if necessary, its storage life shall be given.

D. SPECIFIC MEASURES CONCERNING THE PREVENTION OF THE TRANSMISSION OF ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

The applicant must demonstrate that the veterinary medical product is manufactured in accordance with the Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via veterinary medicinal products and its updates, published by the European Commission in Volume 7 of its publication "The rules governing medicinal products in the European Community".

E. CONTROL TESTS DURING PRODUCTION

1. The particulars and documents accompanying an application for marketing

contaminations par des agents incidents doivent être recherchées.

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

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

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

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

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

2.2. Matières premières d'origine non biologique

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

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section A, point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques,

- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne,

- la fonction de la matière première,

authorization, pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and Article 13(1), shall include particulars relating to the control tests which are carried out on intermediate products with a view to verifying the consistency of the production process and the final product.

2. For inactivated or detoxified vaccines, inactivation or detoxification shall be tested during each production run immediately after the inactivation or detoxification process.

F. CONTROL TESTS ON THE FINISHED PRODUCT

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(i) and (j) and Article 13(1), shall include particulars relating to control tests on the finished product. Where appropriate monographs exist, if test procedures and limits other than those mentioned in the monographs of the European Pharmacopoeia, or failing this, in the national pharmacopoeia of a Member State, are used, proof must be supplied that the finished product would, if tested in accordance with those monographs, meet the quality requirements of that pharmacopoeia for the pharmaceutical form concerned. The application for marketing authorization shall list those tests which are carried out on representative samples of each batch of finished product. The frequency of the tests which are not carried out on each batch shall be stated. Release limits shall be indicated.

1. General characteristics of the finished product

Certain tests of the general characteristics of a product shall be included among the tests on the finished product, even if they have been carried out in the course of the manufacturing process.

These tests shall, wherever applicable, relate to the control of average masses and maximum deviations, to mechanical, physical, chemical or microbiological tests, physical characteristics such as density, pH, refractive index, etc. For each of these characteristics, specifications, with appropriate confidence limits, shall be established by the applicant in each particular case.

2. Identification and assay of active substance(s)

- les méthodes d'identification,

- les essais de pureté décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques; une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée, - toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation.

D. MESURES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, et leurs révisions, qui sont publiées par la Commission dans le volume 7 de la publication "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne".

E. CONTRÔLES AU COURS DE LA PRODUCTION

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3,

For all tests, the description of the techniques for analyzing the finished product shall be set out in sufficiently precise detail, so that they can be reproduced readily.

The assay of biological activity of the active substance(s) shall be carried out either in a representative sample from the production batch or in a number of dosage-units analysed individually.

Where necessary, a specific test for identification shall also be carried out.

In certain exceptional cases where assay of active substances which are very numerous or present in very low amounts would necessitate an intricate investigation difficult to carry out in respect of each production batch, the assay of one or more active substances in the finished product may be omitted, on the express condition that such assays are made at intermediate stages as late as possible in the production process. This relaxation may not be extended to the characterization of the substances concerned. This simplified technique shall be supplemented by a method of quantitative evaluation, enabling the competent authority to verify that the immunological veterinary medicinal product is in accordance with its formula after it has been placed on the market.

3. Identification and assay of adjuvants

In so far as testing procedures are available, the quantity and nature of the adjuvant and its components shall be verified on the finished product.

points i) et j)), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit final.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

F. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j)), ainsi que de l'article 13, paragraphe 1, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des États membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

1. Caractéristiques générales du produit fini

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

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la

4. Identification and assay of excipient components

In so far as is necessary, the excipient(s) shall be subject at least to identification tests.

The test procedure proposed for identifying colouring matters must enable a verification to be made that such matters are permitted under Directive 78/25/EEC.

An upper and lower limit test shall be obligatory in respect of preserving agents; an upper limit test for any other excipient components liable to give rise to an adverse reaction shall be obligatory.

5. Safety tests

Apart from the results of tests submitted in accordance with Part 7 of this Annex, particulars of safety tests shall be submitted. These tests shall preferably be overdosage studies carried out in at least one of the most sensitive target species and by at least the recommended route of administration posing the greatest risk.

6. Sterility and purity test

Appropriate tests to demonstrate the absence of contamination by adventitious agents or other substances shall be carried out according to the nature of the immunological veterinary medicinal product, the method and the conditions of manufacture.

7. Inactivation

Where applicable, a test to verify inactivation shall be carried out on the product in the final container.

8. Residual humidity

densité, le pH, l'indice de réfraction, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2. Identification et dosage de la ou des substances actives

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

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

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

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des substances actives, très nombreuses ou en très faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini, à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à sa formule du médicament immunologique vétérinaire commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

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

4. Identification et dosage des composants de l'excipient

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

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

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

Each batch of lyophilised product shall be tested for residual humidity.

9. Batch-to-batch consistency

In order to ensure that efficacy of the product is reproducible from batch to batch and to demonstrate conformity with specifications, potency tests based upon in vitro or in vivo methods, including appropriate reference materials whenever available, shall be carried out on each final bulk or each batch of finished product, with appropriate confidence limits; in exceptional circumstances, potency testing may be carried out at an intermediate stage, as late as possible in the production process.

G. STABILITY TESTS

The particulars and documents accompanying the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(f) and (i) shall be submitted in accordance with the following requirements.

A description shall be given of the tests undertaken to support the shelf life proposed by the applicant. These tests shall always be real-time studies; they shall be carried out on a sufficient number of batches produced according to the described production process and on products stored in the final container(s); these tests include biological and physico-chemical stability tests.

The conclusions shall contain the results of analyses, justifying the proposed shelf-life under all proposed storage conditions.

In the case of products administered in the feed, information shall also be given as necessary on the shelf-life of the product, at the different stages of mixing, when mixed in accordance with the recommended instructions.

Where a finished product requires reconstitution prior to administration, details of the proposed shelf-life are required for the product reconstituted as recommended. Data in support of the proposed shelf-life for the reconstituted product shall be submitted.

PART 7

5. Essais d'innocuité

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

6. Essais de stérilité et de pureté

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

7. Inactivation

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

8. Humidité résiduelle

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

9. Constance entre les lots

La reproductibilité d'un lot à l'autre de l'efficacité du produit et de sa conformité aux spécifications doit être garantie par des contrôles de la teneur en substance active pratiqués, soit sur le produit final en vrac, soit sur chaque lot de produit fini, à l'aide de méthodes in vitro ou in vivo, comportant si possible des produits de référence appropriés, avec un intervalle de confiance adéquat; dans certains

Safety testing

A. INTRODUCTION

1. The safety tests shall show the potential risks from the immunological veterinary medicinal product which may occur under the proposed conditions of use in animals: these shall be evaluated in relation to the potential benefits of the product.

Where immunological veterinary medicinal products consist of live organisms, especially those which could be shed by vaccinated animals, the potential risk to unvaccinated animals of the same or of any other potentially exposed species shall be evaluated.

2. The particulars and documents which shall accompany the application for marketing authorization pursuant to Article 12(3)(j) and 13(1) shall be submitted in accordance with the requirements of section B.

3. Member States shall ensure that the laboratory tests are carried out in conformity with the principles of good laboratory practice laid down in Council Directives 87/18/EEC and 88/320/EEC.

B. GENERAL REQUIREMENTS

1. The safety tests shall be carried out in the target species.

2. The dose to be used shall be that quantity of the product to be recommended for use and containing the maximum titre or potency for which the application is submitted.

3. The sample used for safety testing shall be taken from a batch or batches produced according to the manufacturing process described in the application for marketing authorization.

C. LABORATORY TESTS

1. Safety of the administration of one dose

cas exceptionnels, ces contrôles peuvent avoir lieu à une étape intermédiaire, la plus tardive possible, du procédé de fabrication.

G. ESSAIS DE STABILITÉ

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points f) et i), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

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

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

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

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

SEPTIÈME PARTIE

Essais d'innocuité

A. INTRODUCTION

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

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

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande

The immunological veterinary medicinal product shall be administered at the recommended dose and by each recommended route of administration to animals of each species and category in which it is intended for use, including animals of the minimum age of administration. The animals shall be observed and examined for signs of systemic and local reactions. Where appropriate, these studies shall include detailed post-mortem macroscopic and microscopic examinations of the injection site. Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements.

The animals shall be observed and examined until reactions may no longer be expected, but in all cases, the observation and examination period shall be at least 14 days after administration.

2. Safety of one administration of an overdose

An overdose of the immunological veterinary medicinal product shall be administered by each recommended route of administration to animals of the most sensitive categories of the target species. The animals shall be observed and examined for signs of systemic and local reactions. Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements.

The animals shall be observed and examined for at least 14 days after administration.

3. Safety of the repeated administration of one dose

Repeated administration of one dose may be required to reveal any adverse effects induced by such administration. These tests shall be carried out on the most sensitive categories of the target species, using the recommended route of administration.

The animals shall be observed and examined for at least 14 days after the last administration for signs of systemic and local reactions. Other objective criteria shall be recorded, such as rectal temperature and performance measurements.

4. Examination of reproductive performance

d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions de la section B.

3. Les États membres doivent veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire prévus par les directives 87/18/CEE et 88/320/CEE.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.

2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.

3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

C. ESSAIS DE LABORATOIRE

1. Innocuité de l'administration d'une dose

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

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

Examination of reproductive performance shall be considered when data suggest that the starting material from which the product is derived may be a potential risk factor. Reproductive performance of males and non-pregnant and pregnant females shall be investigated with the recommended dose and by each of the recommended routes of administration. In addition, harmful effects on the progeny, as well as teratogenic and abortifacient effects, shall be investigated. These studies may form part of the safety studies described in paragraph 1.

5. Examination of immunological functions

Where the immunological veterinary medicinal product might adversely affect the immune response of the vaccinated animal or of its progeny, suitable tests on the immunological functions shall be carried out.

6. Special requirements for live vaccines:

6.1. Spread of the vaccine strain

Spread of the vaccine strain from vaccinated to unvaccinated target animals shall be investigated, using the recommended route of administration most likely to result in the spread. Moreover, it may be necessary to investigate the spread to non target species which could be highly susceptible to a live vaccine strain.

6.2. Dissemination in the vaccinated animal

Faeces, urine, milk, eggs, oral, nasal and other secretions shall be tested for the presence of the organism. Moreover, studies may be required of the dissemination of the vaccine strain in the body, with particular attention being paid to the predilection sites for replication of the organism. In the case of live vaccines for well established zoonotic diseases for food producing animals, these

l'administration.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

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

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

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

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

4. Étude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs. Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1.

studies must be undertaken.

6.3. Reversion to virulence of attenuated vaccines

Reversion to virulence shall be investigated with material from the passage level which is least attenuated between the master seed and the final product. The initial vaccination shall be carried out using the recommended route of administration most likely to lead to reversion to virulence. At least five serial passages through animals of the target species shall be undertaken. Where this is not technically possible due to failure of the organism to replicate adequately, as many passages as possible shall be carried out in the target species. If necessary, in vitro propagation of the organism may be carried out between passages in vivo. The passages shall be undertaken by the route of administration most likely to lead to reversion to virulence.

6.4. Biological properties of the vaccine strain

Other tests may be necessary to determine as precisely as possible the intrinsic biological properties of the vaccine strain (e.g. neurotropism).

6.5. Recombination or genomic reassortment of strains

The probability of recombination or genomic reassortment with field or other strains shall be discussed.

7. Study of residues

For immunological veterinary medicinal products, it will normally not be necessary to undertake a study of residues. However, where adjuvants and/or preservatives are used in the manufacture of immunological veterinary medicinal products, consideration shall be given to the possibility of any residue remaining in the foodstuffs. If necessary, the effects of such residues shall be investigated. Moreover, in the case of live vaccines for zoonotic diseases, the determination of residues at the injection site may be required in addition to the studies described in paragraph 6.2.

A proposal for a withdrawal period shall be made and its adequacy shall be discussed in relation to any residue studies which have been undertaken.

5. Examen des fonctions immunologiques

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

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

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

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé comme vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait, ainsi que dans les sécrétions nasales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux d'élevage contre des maladies zoonotiques bien établies.

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

La réversion vers la virulence doit être étudiée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit final au niveau duquel l'organisme

8. Interactions

Any known interactions with other products shall be indicated.

D. FIELD STUDIES

Unless justified, results from laboratory studies shall be supplemented with supportive data from field studies.

E. ECOTOXICITY

The purpose of the study of the ecotoxicity of an immunological veterinary medicinal product is to assess the potential harmful effects which the use of the product may cause to the environment and to identify any precautionary measures which may be necessary to reduce such risks.

An assessment of ecotoxicity shall be compulsory for any application for marketing authorization for an immunological veterinary medicinal product other than applications submitted in accordance with Article 12(3)(j) and 13(1).

This assessment shall normally be conducted in two phases.

The first phase of the assessment shall always be carried out: the investigator shall assess the potential extent of exposure of the environment to the product, its active substances, or relevant metabolites, taking into account:

- the target species and the proposed pattern of use (e.g. mass medication or individual animal medication),
- the method of administration, in particular the likely extent to which the product will enter directly into environmental system,
- the possible excretion of the product, its active substances or relevant

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

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

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

6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

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

7. Étude des résidus

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

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

8. Interactions

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

D. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

E. ÉCOTOXICITÉ

metabolites into the environment by treated animals, persistence in such excreta,

- the disposal of unused or waste product.

Where the conclusions of the first phase indicate potential exposure of the environment to the product, the applicant shall proceed to the second phase and evaluate the potential ecotoxicity of the product. For this purpose, he shall consider the extent and duration of exposure of the environment to the product, and the information about the physical/chemical, pharmacological and/or toxicological properties of the compound obtained during the conduct of the other tests and trials required by this Directive. Where necessary, further investigations on the impact of the product (soil, water, air, aquatic systems, non-target organisms) shall be carried out.

These further investigations shall be carried out in accordance with the test protocols laid down in Annex V to Council Directive 67/548/EEC or where an end point is not adequately covered by these protocols, in accordance with other internationally recognized protocols on the immunological veterinary medicinal product and/or the active substances and/or the excreted metabolites as appropriate. The number and types of tests and the criteria for their evaluation shall depend upon the state of scientific knowledge at the time the application is submitted.

PART 8

Efficacy trials

A. INTRODUCTION

1. The purpose of the trials described in this Part is to demonstrate or to confirm the efficacy of the immunological veterinary medicinal product. All claims made by the applicant with regard to the properties, effects and use of the product, shall be fully supported by results of specific trials contained in the application for marketing authorization.

2. The particulars and documents which shall accompany applications for marketing authorizations pursuant to Article 12(3)(j) and 13(1) shall be submitted in accordance with the provisions below.

3. All veterinary clinical trials shall be conducted in accordance with a fully

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

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 12, paragraphe 3, point j), et de l'article 13, paragraphe 1.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

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

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

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle

considered detailed trial protocol which shall be recorded in writing prior to commencement of the trial. The welfare of the trial animals shall be subject to veterinary supervision and shall be taken fully into consideration during the elaboration of any trial protocol and throughout the conduct of the trial.

Pre-established systematic written procedures for the organization, conduct, data collection, documentation and verification of clinical trials shall be required.

4. Before the commencement of any trial, the informed consent of the owner of the animals to be used in the trial shall be obtained and documented. In particular, the animal owner shall be informed in writing of the consequences of participation in the trial for the subsequent disposal of treated animals or for the taking of foodstuffs from treated animals. A copy of this notification, countersigned and dated by the animal owner, shall be included in the trial documentation.

5. Unless the trial is conducted with a blind design, the provisions of Articles 58, 59 and 60 shall apply by analogy to the labelling of formulations intended for use in veterinary clinical trials. In all cases, the words "for veterinary clinical trial use only" shall appear prominently and indelibly upon the labelling.

B. GENERAL REQUIREMENTS

1. The choice of vaccine strains shall be justified on the basis of epizootological data.

2. Efficacy trials carried out in the laboratory shall be controlled trials, including untreated control animals.

In general, these trials shall be supported by trials carried out in field conditions, including untreated control animals.

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

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la directive 67/548/CEE ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

HUITIÈME PARTIE

Essais d'efficacité

A. INTRODUCTION

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 12, paragraphe 3, points i) et j), et de l'article 13, paragraphe 1, sont présentés conformément aux dispositions suivantes.

3. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit

All trials shall be described in sufficiently precise details so as to be reproducible in control trials, carried out at the request of the competent authorities. The investigator shall demonstrate the validity of all the techniques involved. All results shall be presented as precisely as possible.

All results obtained, whether favourable or unfavourable, shall be reported.

3. The efficacy of an immunological veterinary medicinal product shall be demonstrated for each category of each species recommended for vaccination, by each recommended route of administration and using the proposed schedule of administration. The influence of passively acquired and maternally derived antibodies on the efficacy of a vaccine shall be adequately evaluated. Any claims regarding the onset and duration of protection shall be supported by data from trials.

4. The efficacy of each of the components of multivalent and combined immunological veterinary medicinal products shall be demonstrated. If the product is recommended for administration in combination with or at the same time as another veterinary medicinal product, they shall be shown to be compatible.

5. Whenever a product forms part of a vaccination scheme recommended by the applicant, the priming or booster effect or the contribution of the product to the efficacy of the scheme as a whole shall be demonstrated.

6. The dose to be used shall be that quantity of the product to be recommended for use and containing the minimum titre or potency for which the application is submitted.

7. The samples used for efficacy trials shall be taken from a batch or batches produced according to the manufacturing process described in the application for marketing authorization.

8. For diagnostic immunological veterinary medicinal products administered to animals, the applicant shall indicate how reactions to the product are to be interpreted.

être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

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

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

5. À moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58, 59 et 60 s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention "pour essais cliniques vétérinaires uniquement" doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

B. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épizoologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

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

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

C. LABORATORY TRIALS

1. In principle, demonstration of efficacy shall be undertaken under well controlled laboratory conditions by challenge after administration of the immunological veterinary medicinal product to the target animal under the recommended conditions of use. In so far as possible, the conditions under which the challenge is carried out shall mimic the natural conditions for infection, for example with regard to the amount of challenge organism and the route of administration of the challenge.
2. If possible, the immune mechanism (cell-mediated/humoral, local/general classes of immunoglobulin) which is initiated after the administration of the immunological veterinary medicinal product to target animals by the recommended route of administration shall be specified and documented.

D. FIELD TRIALS

1. Unless justified, results from laboratory trials shall be supplemented with data from field trials.
2. Where laboratory trials cannot be supportive of efficacy, the performance of field trials alone may be acceptable.

PART 9

Particulars and documents concerning safety testing and efficacy trials of immunological veterinary medicinal products

A. INTRODUCTION

As in any scientific work, the dossier of safety and efficacy studies shall include an introduction defining the subject and indicating the tests which have been carried out in compliance with Parts 7 and 8, as well as a summary, with

précise possible.

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

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

4. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires plurivalents et les associations médicamenteuses, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, il faut prouver leur compatibilité.

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du produit à l'efficacité du plan dans son ensemble doit être démontré.

6. Il faut utiliser une dose correspondant à la quantité de produit préconisée dans le mode d'emploi et dont le titre ou l'activité est minimal qui fait l'objet de la demande d'autorisation.

7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

8. Pour les médicaments immunologiques vétérinaires administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. ESSAIS DE LABORATOIRE

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'espèce cible une provocation après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées. Les conditions dans lesquelles est réalisée la provocation doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration de la provocation.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique vétérinaire à l'animal de destination par la voie

references to the published literature. Omission of any tests or trials listed in Parts 7 and 8 shall be indicated and discussed.

B. LABORATORY STUDIES

The following shall be provided for all studies:

1. a summary;
2. the name of the body having carried out the studies;
3. a detailed experimental protocol giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as species, breed or strain of animals, categories of animals, where they were obtained, their identification and number, the conditions under which they were housed and fed (stating inter alia whether they were free from any specified pathogens and/or specified antibodies, the nature and quantity of any additives contained in the feed), dose, route, schedule and dates of administration, a description of the statistical methods used;
4. in the case of control animals, whether they received a placebo or no treatment;
5. all general and individual observations and results obtained (with averages and standard deviations), whether favourable or unfavourable. The data shall be described in sufficient detail to allow the results to be critically evaluated independently of their interpretation by the author. The raw data shall be presented in tabular form. By way of explanation and illustration, the results may be accompanied by reproductions of recordings, photomicrographs, etc.;
6. the nature, frequency and duration of observed side-effects;
7. the number of animals withdrawn prematurely from the studies and reasons for such withdrawal;
8. a statistical analysis of the results, where such is called for by the test programme, and variance within the data;
9. occurrence and course of any intercurrent disease;
10. all details concerning medicinal products (other than the product under study), the administration of which was necessary during the course of the study;

d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

D. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

NEUVIÈME PARTIE

Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments immunologiques vétérinaires

A. INTRODUCTION

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux septième et huitième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les septième et huitième parties fait défaut, une justification doit être fournie.

B. ÉTUDES DE LABORATOIRE

Pour toute étude, il faut présenter:

- 1) un résumé;
- 2) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
- 3) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;

11. an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

C. FIELD STUDIES

Particulars concerning field studies shall be sufficiently detailed to enable an objective judgement to be made. They shall include the following:

1. a summary;
2. name, address, function and qualifications of the investigator in charge;
3. place and date of administration, name and address of the owner of the animal(s);
4. details of the trial protocol, giving a description of the methods, apparatus and materials used, details such as the route of administration, the schedule of administration, the dose, the categories of animals, the duration of observation, the serological response and other investigations carried out on the animals after administration;
5. in the case of control animals, whether they received a placebo or no treatment;
6. identification of the treated and control animals (collective or individual, as appropriate), such as species, breeds or strains, age, weight, sex, physiological status;
7. a brief description of the method of rearing and feeding, stating the nature and quantity of any additives contained in the feed;
8. all the particulars on observations, performances and results (with averages and standard deviation); individual data shall be indicated when tests and measurements on individuals have been carried out;
9. all observations and results of the studies, whether favourable or unfavourable, with a full statement of the observations and the results of the objective tests of activity required to evaluate the product; the techniques used must be specified and the significance of any variations in the results explained;
10. effect on the animals' performances (e.g. egg laying, milk production, reproductive performance);
11. the number of animals withdrawn prematurely from the studies and reasons

4) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;

5) tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;

6) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables;

7) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

8) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée dans la programmation des essais, et la variance entre les résultats;

9) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

10) toutes précisions sur les médicaments (autres que celui mis à l'essai), administrés au cours de la période d'examen;

11) une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. ÉTUDES SUR LE TERRAIN

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

- 1) un résumé;
- 2) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
- 3) le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
- 4) un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des

for such withdrawal;

12. the nature, frequency and duration of observed adverse reactions;

13. occurrence and course of any intercurrent disease;

14. all details concerning medicinal products (other than the product under study) which have been administered either prior to or concurrently with the test product or during the observation period; details of any interactions observed;

15. an objective discussion of the results obtained, leading to conclusions on the safety and efficacy of the product.

D. GENERAL CONCLUSIONS

General conclusions on all results of tests and trials carried out in compliance with Parts 7 and 8 shall be given. They shall contain an objective discussion of all the results obtained and lead to a conclusion on the safety and efficacy of the immunological veterinary medicinal product.

E. BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

The bibliographical references cited in the summary mentioned under Section A shall be listed in detail.

(1) OJ L 358, 18.12.1986, p. 1.

(2) OJ L 11, 14.1.1978, p. 18. Directive as last amended by the 1985 Act of Accession.

(3) The competent authorities may also request the pK/pH values if they think that this information is essential.

(4) OJ L 15, 17.1.1987, p. 29. Directive as last amended by Commission Directive 1999/11/EC (OJ L 77, 23.3.1999, p. 8).

appareils et du matériel utilisés, de la voie, du plan et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;

5) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;

6) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;

7) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;

8) tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts-types); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;

9) toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;

10) les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);

11) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

12) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;

13) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

14) toutes précisions sur les médicaments (autres que celui mis à l'essai), administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen; une description détaillée de toute interaction observée;

15) une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

D. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux septième et huitième parties doivent être formulées. Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus

(5) OJ L 145, 11.6.1988, p. 35. Directive as last amended by Commission Decision 1999/12/EC (OJ L 77, 23.3.1999, p. 22).

(6) OJ 196, 16.8.1967, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 2000/33/EC (OJ L 136, 8.6.2000, p. 90).

ANNEX II

PART A

Repealed Directives and their successive amendments

(referred to by Article 96)

Council Directive 81/851/EEC (OJ L 317, 6.11.1981, p. 1)

Council Directive 90/676/EEC (OJ L 373, 31.12.1990, p. 15)

Council Directive 90/677/EEC (OJ L 373, 31.12.1990, p. 26)

Council Directive 92/74/EEC (OJ L 297, 13.10.1992, p. 12)

Council Directive 93/40/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 31)

Commission Directive 2000/37/EC (OJ L 139, 10.6.2000, p. 25)

Council Directive 81/852/EEC (OJ L 317, 6.11.1981, p. 16)

Council Directive 87/20/EEC (OJ L 15, 17.1.1987, p. 34)

Council Directive 92/18/EEC (OJ L 97, 10.4.1992, p. 1)

Council Directive 93/40/EEC

Commission Directive 1999/104/EC (OJ L 3, 6.1.2000, p. 18)

PART B

Time-limits for transposition into national law

(referred to by Article 96)

>TABLE>

et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire.

E. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé à la section A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

(1) JO L 358 du 18.12.1986, p. 1.

(2) JO L 11 du 14.1.1978, p. 18. Directive modifiée en dernier lieu par l'acte d'adhésion de 1985.

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

(4) JO L 15 du 17.1.1987, p. 29. Directive modifiée par la directive 1999/11/CE de la Commission (JO L 77 du 23.3.1999, p. 8).

(5) JO L 145 du 11.6.1988, p. 35. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/12/CE de la Commission (JO L 77 du 23.3.1999, p. 22).

(6) JO 196 du 16.8.1967, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2000/33/CE de la Commission (JO L 136 du 8.6.2000, p. 90).

ANNEXE II

PARTIE A

Directives abrogées, avec leurs modifications successives

(visées à l'article 96)

Directive 81/851/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 1)

Directive 90/676/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 15)

Directive 90/677/CEE du Conseil (JO L 373 du 31.12.1990, p. 26)

Directive 92/74/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 12)

Directive 93/40/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 31)

Directive 2000/37/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 25)

Directive 81/852/CEE du Conseil (JO L 317 du 6.11.1981, p. 16)

Directive 87/20/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 34)

Directive 92/18/CEE du Conseil (JO L 97 du 10.4.1992, p. 1)

Directive 93/40/CEE du Conseil

ANNEX III

CORRELATION TABLE

>TABLE>

Directive 1999/104/CE de la Commission (JO L 3 du 6.1.2000, p. 18)

PARTIE B

Liste des délais de transposition en droit national

(visés à l'article 96)

>TABLE>

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

>TABLE>

Top

Managed by the Publications Office