

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
1.1	Terminologie et définitions	2
1.2	Abréviations.....	2
2	Introduction et objet.....	2
3	Champ d'application	3
4	Bases légales.....	3
5	Remarques générales	3
6	Partie I Formulaires, textes d'emballage, Expert Reports	4
6.1	I A + B Exigences administratives et information sur le médicament	4
6.2	I C Expert Reports	4
7	Partie II Documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques	5
7.1	II A Composition qualitative et quantitative du produit fini	5
7.2	II B Description du procédé de fabrication	5
7.3	II C Matières premières	6
7.3.1	II C 1 Principe actif	6
7.3.2	II C 2 Excipients.....	6
7.3.3	II C 3 Système de fermeture du récipient.....	6
7.3.4	II C 4 Substances d'origine biologique.....	7
7.4	II D Contrôle des produits intermédiaires	7
7.5	II E Contrôle du produit fini	7
7.6	II F Documents relatifs à la stabilité	7
7.6.1	II F 1 Stabilité du principe actif.....	7
7.6.2	II F 2 Stabilité du produit fini	8
7.7	II G Informations complémentaires	8
8	Partie III Documents concernant l'innocuité et les résidus	9
8.1	III A Sécurité.....	9
8.1.1	III A 1 Données concernant le principe actif étudié	9
8.1.2	III A 2 Pharmacodynamie / Pharmacocinétique	9
8.1.3	III A 3 Études toxicologiques.....	9
8.1.4	III A 4 Autres études	9
8.1.5	III A Sécurité d'emploi pour l'utilisateur	9
8.1.6	III A 6 Écotoxicité.....	9
8.2	III B 3 Résidus	10
8.2.1	III B 1 Données concernant le principe actif étudié	10
8.2.2	III B 2 Études de résidus.....	10
8.2.3	III B 3 Méthodes d'analyse	10
9	Partie IV Documents précliniques et cliniques.....	10
9.1	IV A Documents précliniques.....	10

9.1.1	IV A 1 Pharmacologie.....	10
9.1.2	IV A 2 Résistance.....	10
9.1.3	IV A 3 Tolérance chez l'espèce/les espèces animale(s) cible(s).....	10
9.2	IV B Documents cliniques.....	11

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur (initiales)
1.1	01.03.2021	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	ps/fg

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.2 Abréviations

CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Comité des médicaments à usage vétérinaire)
DMF	Drug Master File
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FDA	Food and Drug Administration
IMV	Information sur le médicament à usage vétérinaire = Information professionnelle et notice d'emballage
INN	International Nonproprietary Name (désignation internationale usuelle des principes actifs DCI)
LPTH	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTH; RS 812.21)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (OE-Swissmedic; RS 812.214.5)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd; RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21)
OMédV	Ordonnance du 18 août 2004 sur les médicaments vétérinaires (OMédV; RS 812.212.27)
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques s'appliquant à l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires)

2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences que doivent respecter les documents à soumettre dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à

usage vétérinaire en Suisse. Pour Swissmedic, il servira avant tout d'outil pour appliquer de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement les dispositions légales concernant l'autorisation des médicaments vétérinaires. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic.

3 Champ d'application

Ce guide complémentaire concerne la division Médicaments vétérinaires, secteur Mise sur le marché de Swissmedic pour l'autorisation de médicaments vétérinaires. La description des documents à envoyer n'est pas exhaustive. Swissmedic se réserve la possibilité de demander d'autres documents, le cas échéant.

4 Bases légales

Les exigences applicables à la soumission de demandes d'autorisation de mise sur le marché se fondent notamment sur les bases légales suivantes :

LPTH

- Art. 9 Autorisation de mise sur le marché
- Art. 10 Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
- Art. 11 Demande d'autorisation de mise sur le marché

OMéd

- Art. 1
- Art. 2 Autorisation de mise sur le marché
- Art. 3 Demande d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 9 Autorisation de mise sur le marché

OEMéd

Section 1 : Dispositions générales

- Art. 1 Objet
- Art. 2 Conditions générales

Section 3 : Exigences concernant la documentation requise pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage vétérinaire

- Art. 7 Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
- Art. 8 Documentation sur l'innocuité
- Art. 9 Documentation sur l'innocuité et les résidus lors d'études sur des animaux de rente
- Art. 10 Admissibilité de substances pharmacologiquement actives et proposition de délais d'attente
- Art. 11 Documentation sur les études précliniques et les essais cliniques

Section 4 : Exigences relatives à l'étiquetage et à l'information sur les médicaments

- Art. 12 Textes et données devant figurer sur les récipients et le matériel d'emballage
- Art. 13 Information destinée aux professionnels
- Art. 14 Notice d'emballage
- Art. 16 Dérogations

Annexe 6 : Exigences relatives à l'étiquetage et l'information sur les médicaments à usage vétérinaire

5 Remarques générales

Le présent guide complémentaire décrit les exigences en matière de documentation pour la soumission et l'autorisation des médicaments vétérinaires.

Les dossiers soumis doivent correspondre à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, à la *Notice to Applicants* (volume 6B), à la version en vigueur de la Pharmacopée (principalement Ph. Eur. et Ph. Helv.) et aux directives (Guidelines) applicables de l'*International*

Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) ou du Committee for Medicinal Products for Veterinary Use européen (CVMP). Dans certains cas justifiés, il est possible de renvoyer à d'autres lignes directrices telles que celles de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. En outre, d'autres prescriptions publiées par Swissmedic dans le Journal Swissmedic ou sur son site Internet s'appliquent également. Toute déviation doit être justifiée scientifiquement. La littérature scientifique applicable doit être analysée dans le chapitre correspondant et jointe à la documentation avec les renvois correspondants. La qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament vétérinaire dont l'autorisation est sollicitée doivent être évaluées et démontrées (Benefit-Risk Evaluation).

Swissmedic accepte les dossiers structurés selon les recommandations alors applicables de l'Union européenne. Les dispositions relatives aux langues officielles et les exigences formelles demeurent réservées.

Les échantillons de médicaments destinés aux examens analytiques ne doivent être envoyés que sur demande de Swissmedic.

Les données nouvelles découvertes pendant le traitement de la demande à propos de l'efficacité et de la sécurité doivent être transmises à Swissmedic au fur et à mesure et spontanément. Toutefois, il ne peut s'agir en l'occurrence d'une rectification tardive d'un dossier incomplet qui avait été déposé (pas de *rolling submission*).

À cet égard, les données relatives à des essais cliniques dont les résultats définitifs n'étaient pas encore disponibles au moment de la soumission ne sont pas reconnues comme des soumissions complémentaires. Les soumissions de tels documents, qui requièrent une réévaluation de la demande initiale, entraînent en règle générale un allongement du délai d'examen¹ du dossier et, potentiellement, la facturation du surcroît de travail correspondant².

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché qui ne remplissent pas l'ensemble ou certaines des conditions énoncées ci-après seront rejetées afin d'être corrigées par le requérant.

6 Partie I Formulaires, textes d'emballage, Expert Reports

6.1 I A + B Exigences administratives et information sur le médicament

Le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et le tableau *Liste des documents à soumettre HMV4* donnent des informations spécifiques sur la forme des documents de demande à soumettre.

L'information sur le médicament à usage vétérinaire et les textes d'emballage doivent être présentés à Swissmedic dans une des trois langues officielles suisses. Les autres documents administratifs, les rapports d'expert (partie I C) et les parties II-IV sont également acceptés en anglais. Il y a lieu de joindre aux traductions des essais rédigés dans des langues autres que celles précitées les versions originales des textes correspondants.

Tous les textes doivent satisfaire aux exigences visées à l'annexe 6 OEMéd (Exigences relatives à l'étiquetage et l'information sur les médicaments pour les médicaments à usage vétérinaire). Les exigences applicables à l'information sur le médicament sont également décrites dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage vétérinaire HMV4*.

6.2 I C Expert Reports

Un rapport d'expert (Expert Report/Detailed and Critical Summary) doit être établi pour chaque partie de la documentation fournie (parties II à IV).

Les rapports d'expert doivent présenter un résumé critique de l'ensemble des pièces contenues dans la documentation fournie. D'un volume raisonnable, ils doivent donner au lecteur une vue d'ensemble lui permettant d'apprécier tous les aspects déterminants concernant la qualité, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du médicament à usage vétérinaire. Toutes les données importantes doivent en outre être résumées dans une synopsis (tableau ou schéma) jointe.

¹ Voir Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*

² Voir Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4* et OE-Swissmedic

Toutes les affirmations contenues dans les rapports d'expert ou dans les tableaux ou les schémas joints doivent être référencées conformément au Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et du Guide complémentaire *Guide eDOK*.

Les rapports d'expert doivent être rédigés, datés et signés par un spécialiste expérimenté disposant d'une formation adéquate. Le nom, l'activité et les qualifications de ce spécialiste doivent être mentionnés dans un *curriculum vitae* daté.

7 Partie II Documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques

7.1 II A Composition qualitative et quantitative du produit fini

Composition qualitative

Nom	Quantité	Fonction	Référence de qualité
Principe(s) actif(s)			
Excipient(s)			

Brève description des principes actifs et de tous les excipients utilisés en précisant leur fonction, ainsi que brève description du récipient (y compris données sur les matériaux du récipient primaire) et de la fermeture ainsi que de leur fonctionnement.

Terminologie

La dénomination des substances décrites dans une pharmacopée doit être conforme au titre utilisé dans la monographie correspondante de la pharmacopée. Pour toutes les autres substances, il convient d'indiquer la dénomination commune internationale (*international non-proprietary name*, INN) et la dénomination scientifique exacte. Pour les substances pour lesquelles cela n'est pas possible, le requérant doit donner des informations précises sur le mode de synthèse et les matières premières utilisées. Pour les colorants, le numéro E doit être indiqué.

Composition quantitative

La composition quantitative doit être indiquée. Pour les substances dont une définition chimique ne peut être donnée, il convient d'utiliser les unités internationales de l'activité biologique.

Développement pharmaceutique

Données sur le développement pharmaceutique du médicament à usage vétérinaire (raisons du choix de la composition, développement de la formulation, choix du matériel d'emballage et du procédé de fabrication et conclusion). Justification d'éventuels auxiliaires technologiques de fabrication et stabilisateurs. Données détaillées sur la dissolution *in vitro*, sur les tests d'efficacité de la conservation, documents sur la sécabilité, le cas échéant.

7.2 II B Description du procédé de fabrication

Le nom, l'adresse et les responsabilités de chaque fabricant doivent être précisés. La formule de fabrication pour la/les taille(s) de lots prévue(s), y compris des excipients qui sont éliminés au cours de la fabrication, doit être indiquée.

La description du procédé de fabrication (sous forme de diagramme commenté) doit comprendre toutes les données des contrôles effectués en cours de fabrication (avec les limites de tolérance) ainsi qu'une liste des machines et appareils utilisés, classés par type et par capacité.

Des documents validant les étapes critiques de fabrication, sur la base de trois lots commercialisés, doivent être fournis. En l'absence de lot commercialisé, le plan de validation doit être fourni. D'autres principes reconnus et décrits dans des lignes directrices de l'EMA peuvent également être appliqués s'ils sont justifiés scientifiquement.

Pour les médicaments stériles, des renseignements détaillés sur le procédé de stérilisation et/ou le procédé aseptique doivent être fournis.

7.3 II C Matières premières

7.3.1 II C 1 Principe actif

Ces documents doivent si possible être fournis sous la forme d'un Drug Master File (DMF) européen ou d'un *Certificate of Suitability* de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Cette documentation peut également être fournie au format CTD.

Les spécifications et méthodes d'analyse (documents de validation inclus) concernant l'identité, la pureté, la teneur et les autres critères de qualité pour les principes actifs doivent être indiquées. S'il y a plusieurs fabricants pour le principe actif, le requérant doit remettre une spécification consolidée commune sur le principe actif.

Les éléments permettant une caractérisation détaillée du principe actif sont notamment aussi les suivants :

- nom dans la pharmacopée (si pertinent), dénomination scientifique exacte (INN), synonymes ;
- formule structurale, formule moléculaire, masse moléculaire relative, chiralité ;
- adresse de fabrication des matières premières utilisées pour la synthèse du principe actif, nom et adresse du/des site(s) de fabrication du principe actif, description précise des étapes du processus de fabrication et de nettoyage avec diagramme, retraitement, y compris informations sur les contrôles en cours de processus, catalyseurs, solvants, réactifs et matériaux auxiliaires, informations sur le récipient primaire et les conditions de stockage ;
- matières premières, produits intermédiaires ;
- preuve de la structure chimique, informations sur les isomères possibles et caractérisation physico-chimique (solubilité, propriétés physiques, formes polymorphes, pH et pKa, etc.), étalons primaires ;
- informations sur le profil de pureté et indication des sous-produits possibles, solvants résiduels, méthodes analytiques de test avec limites de détection ;
- résultats des essais réalisés pour quelques lots, certificats d'analyse.

Principes actifs avec une monographie dans une pharmacopée

En ce qui concerne les substances de la Pharmacopée, le requérant peut se référer à la monographie correspondante, lorsque la qualité du matériel utilisé peut être contrôlée avec suffisamment de sûreté.

Principes actifs sans monographie dans une pharmacopée

Il convient de fournir sa propre monographie complète avec des analyses et des documents supplémentaires sur la synthèse du principe actif et sur son profil de pureté (comme pour un nouveau principe actif).

Propriétés physico-chimiques influant sur la biodisponibilité

Toutes les propriétés physico-chimiques susceptibles d'influer sur la biodisponibilité du principe actif doivent être décrites (p. ex. forme des cristaux, coefficient de solubilité, taille des particules, pK/pH).

7.3.2 II C 2 Excipients

Les spécifications et méthodes d'analyse (documents de validation inclus) relatives à l'identité, à la pureté, à la teneur et aux autres critères de qualité pour l'ensemble des excipients doivent être indiquées.

En particulier pour les excipients nouveaux et/ou non décrits dans une pharmacopée, il convient de fournir en plus des données sur la fabrication, une caractérisation et des informations sur les contrôles assortis d'une évaluation des risques relatifs à la sécurité (si pertinent).

7.3.3 II C 3 Système de fermeture du récipient

Principe actif

Des informations sur le système de fermeture du récipient du principe actif doivent être données.

Produit fini

Le requérant doit fournir des données sur les matériaux du récipient et leurs spécifications (le cas échéant, un renvoi à la pharmacopée correspondante suffit) avec des attestations d'innocuité et

donner, le cas échéant, des informations sur les méthodes d'analyse appliquées aux matériaux du récipient ainsi que des relevés (avec mention des dimensions). Des documents certifiant que les matériaux du récipient sont appropriés et les résultats des analyses de lots doivent être présentés.

7.3.4 II C 4 Substances d'origine biologique

L'origine et la fabrication des matières premières biologiques doivent être décrites. La stratégie de fabrication, les processus de purification, y compris la validation et les contrôles en cours de processus, doivent également être indiqués. Pour les matières premières d'origine humaine ou animale, le requérant doit, le cas échéant, fournir des données conformément à la monographie 5.2.8 de la Ph. Eur. « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire » ; idéalement, il convient de présenter un certificat de conformité (*Certificate of Suitability*) de l'EDQM concernant l'encéphalopathie spongiforme transmissible.

7.4 II D Contrôle des produits intermédiaires

Si nécessaire.

7.5 II E Contrôle du produit fini

La spécification de libération doit être soumise avec une justification. Les contrôles qui ne font pas partie des contrôles de routine pratiqués sur chaque lot, mais sont réalisés à des fréquences moins élevées, doivent être caractérisés comme tels et les intervalles, chiffrés.

Propriétés générales du produit fini

Les contrôles portant sur les propriétés générales du produit, dont l'apparence, l'odeur, la densité et le pH, doivent toujours apparaître dans les spécifications.

Identification et dosage du principe actif

L'écart maximal accepté lors de la détermination de la teneur en principe actif du produit est de $\pm 5\%$ de la valeur nominale. Tout écart plus important doit être justifié.

Identification et dosage des excipients

Un test d'identification et un contrôle des dosages sont nécessaires pour les conservateurs, les antioxydants et les autres excipients susceptibles d'influer sur la biodisponibilité du principe actif.

Contrôles de la sécurité

S'il est nécessaire pour garantir la qualité (pour les préparations parentérales, p. ex.), le contrôle de la stérilité et de la teneur en endotoxines bactériennes doit être intégré dans les spécifications du produit fini.

Le requérant doit décrire les méthodes d'analyse concernant l'identité, la pureté, la teneur, les caractéristiques galéniques générales et spéciales (p. ex. dissolution) de même que, le cas échéant, d'autres contrôles, portant p. ex. sur l'identité des colorants, la teneur en substances antimicrobiennes, en antioxydants et en conservateurs. Le cas échéant, des documents de validation doivent être soumis. Les normes de référence appliquées doivent être décrites.

Il convient de présenter des certificats d'analyse portant sur au moins trois lots qui ont été contrôlés conformément aux spécifications de libération et mentionnant la date et le lieu de fabrication, la taille des lots et le type de lots.

7.6 II F Documents relatifs à la stabilité

7.6.1 II F 1 Stabilité du principe actif

Données sur les lots analysés avec numéros des lots, date de fabrication et taille des lots, modalités d'analyse, liste des résultats des analyses sous forme de tableau, conclusions (période de contrôle périodique, condition de stockage).

7.6.2 II F 2 Stabilité du produit fini

Données sur les lots examinés avec numéros de lots, date de fabrication, type de lots, taille des lots, méthodologie générale des essais (récipients, conditions de stockage, méthodes d'analyse, etc.) ; spécifications à la fin de la durée de conservation (shelf-life specification) ; résultats des analyses ; évaluation des résultats et proposition concernant la durée de conservation et les conditions de stockage à mentionner sur l'emballage. Le cas échéant, il faut présenter les résultats d'une étude de stabilité après l'ouverture du récipient ou après la reconstitution de la préparation, de même qu'une évaluation des résultats et une proposition concernant la durée de conservation après ouverture, et fournir des informations sur les études de stabilité régulières (post-approval stability commitment).

La durée de conservation après prélèvement de la première dose doit être étayée pour tous les médicaments à usage vétérinaire en récipients multidoses au moyen de résultats d'analyses expérimentales réalisées sur au moins un nouveau lot et un lot se trouvant en fin de durée de conservation, afin de démontrer que la stabilité chimique des principes actifs et des conservateurs ainsi que la stérilité sont garanties dans des conditions d'utilisation classiques pendant la durée de conservation.

Les modalités de sélection des lots, le nombre de lots testés ainsi que les conditions d'analyse s'appuient sur les données mentionnées dans les lignes directrices correspondantes. Au moment du dépôt de la demande, les documents fournis doivent présenter au moins les résultats se rapportant à six mois de l'étude à long terme ainsi que les résultats après prélèvement de la première dose d'un nouveau lot. Les résultats d'essais accélérés et des essais de photostabilité (le cas échéant) doivent être ajoutés en complément. Le rapport final sur les essais à long terme et les résultats après prélèvement de la première dose d'un lot se trouvant en fin de période de conservation constituent en général une charge à respecter après octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

7.7 II G Informations complémentaires

Cette rubrique contient des données qui ne figurent pas dans les rubriques précédentes, notamment, pour les prémélanges médicamenteux, les documents sur l'homogénéité dans les aliments, sur la stabilité lors du transport, sur la compatibilité avec les aliments, sur la stabilité dans les aliments ou, pour d'autres médicaments vétérinaires, les données sur la sécurité virologique, le cas échéant.

8 Partie III Documents concernant l'innocuité et les résidus

Les essais relatifs à la sécurité et aux résidus doivent fournir les informations suivantes :

- 1^{er} description des systèmes in vitro et des animaux de laboratoire (espèce, souche, sexe, âge, poids, etc.) ;
- 2^e principe actif (nom, numéro de code, numéro de lot, qualité, etc.) ;
- 3^e conditions expérimentales (p. ex. alimentation et conditions d'élevage des animaux de laboratoire) ;
- 4^e résultats.

Les études doivent être présentées sous forme de rapports des équipements d'essai correspondants, datés et signés.

8.1 III A Sécurité

8.1.1 II A 1 Données concernant le principe actif étudié

Des données détaillées concernant le principe actif examiné (dénomination(s) commune(s) internationale(s), classification thérapeutique et pharmacologique, synonymes, formules structurelle et moléculaire, pureté, propriétés physiques) doivent être fournies.

8.1.2 III A 2 Pharmacodynamie / Pharmacocinétique

Les études pharmacologiques pertinentes pour la documentation de l'innocuité (pharmacodynamie, pharmacocinétique) peuvent être en partie identiques aux études de la partie IV du dossier.

8.1.3 III A 3 Études toxicologiques

Les documents à soumettre doivent porter sur les éléments suivants :

- 1^{er} toxicité en cas d'administration unique (toxicité aiguë) ;
- 2^e toxicité en cas d'administration de doses multiples (toxicité subaiguë à chronique) ;
- 3^e tolérance chez les espèces animales cibles, pour autant qu'elle soit pertinente du point de vue de la sécurité (ces études peuvent être en partie identiques aux études de la partie IV du dossier) ;
- 4^e toxicité de reproduction, notamment toxicité pour le développement ;
 - étude de fertilité ;
 - embryotoxicité, fœtotoxicité, notamment tératogénicité ;
- 5^e mutagénicité ;
- 6^e cancérogénicité.

8.1.4 III A 4 Autres études

Doivent être documentées toutes les études pertinentes pour l'évaluation de la sécurité du médicament à usage vétérinaire :

- 1^{er} études spécifiques (immunotoxicité, analyses de la fonction endocrine, analyses des fonctions hépatique et rénale, effets sur les enzymes, neurotoxicité, sensibilité cutanée, irritation oculaire, etc.) ;
- 2^e observations chez l'être humain ;
- 3^e effets microbiologiques potentiels des résidus
 - sur la flore intestinale humaine ;
 - sur les organismes et micro-organismes utilisés dans l'industrie alimentaire ;
- 4^e études relatives à des métabolites ou à d'autres substances.

8.1.5 III A Sécurité d'emploi pour l'utilisateur

Des données sur les aspects suivants doivent être fournies : exposition, effets secondaires, évaluation des risques, gestion des risques.

8.1.6 III A 6 Écotoxicité

Des données sur les aspects suivants doivent être fournies :

1er étendue de l'éventuelle contamination de l'environnement par le médicament à usage vétérinaire, principe(s) actif(s) qu'il contient ou autres métabolites significatifs ;

2e essais spécifiques sur (uniquement si nécessaire) :

- 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.

8.2 III B 3 Résidus

Pour les médicaments destinés aux animaux de rente, il convient de démontrer que ceux-ci ne contiennent que des principes actifs mentionnés parmi les substances pharmacologiquement actives admises dans la législation sur les denrées alimentaires (art. 10 OEMéd).

Pour les denrées alimentaires d'origine animale, le requérant doit proposer des délais d'attente qui tiennent compte des teneurs maximales en résidus³ et des documents transmis à propos des résidus, et ce pour l'ensemble des espèces animales cibles revendiquées (animaux de rente). Ces délais d'attente proposés doivent concorder avec ceux qui figurent dans les textes de l'information sur les médicaments.

8.2.1 III B 1 Données concernant le principe actif étudié

Des données détaillées doivent être fournies concernant le principe actif étudié ainsi que les formulations utilisées dans les essais (composition qualitative et quantitative complète, numéro(s) du (des) lot(s), pureté). Pour les substances radiomarquées, il convient d'indiquer l'activité spécifique, la radiopureté et la position de l'atome marqué au sein de la molécule.

8.2.2 III B 2 Études de résidus

1er Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, élimination)

2e Élimination de résidus

3e Teneurs maximales en résidus

4e Délais d'attente

8.2.3 III B 3 Méthodes d'analyse

9 Partie IV Documents précliniques et cliniques

9.1 IV A Documents précliniques

9.1.1 IV A 1 Pharmacologie

1er Pharmacodynamie (mécanisme d'action, effets thérapeutiques souhaités, effets secondaires pharmacologiques)

2e Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation et élimination chez les espèces animales cibles), discussion des méthodes utilisées, des modèles pharmacocinétiques et des paramètres

- Biodisponibilité et, le cas échéant, bioéquivalence

9.1.2 IV A 2 Résistance

Il convient de fournir des documents à jour sur l'apparition et la multiplication d'organismes résistants. Les mécanismes de résistance doivent être identifiés et décrits. Les stratégies de prévention ou de réduction d'une sélection de résistances dans le cadre du traitement des infections doivent être analysées.

9.1.3 IV A 3 Tolérance chez l'espèce/les espèces animale(s) cible(s)

La tolérance systémique et locale doit être analysée.

³ Ordonnance du DFI sur les limites maximales applicables aux résidus de substances pharmacologiquement actives et d'additifs pour l'alimentation animale dans les denrées alimentaires d'origine animale (ORésDAIAn, RS 817.022.13)

9.2 IV B Documents cliniques

Les résultats de toutes les études effectuées doivent être présentés. Chaque étude doit être précédée d'un résumé concis et précis.

Pour chaque essai, il convient de spécifier les animaux de chaque groupe traité (nombre, espèce, âge, conditions d'élevage), le médicament à usage vétérinaire utilisé (composition qualitative et quantitative complète) de même que le(s) traitement(s) effectué(s).

Les critères d'évaluation de l'efficacité doivent être présentés et analysés. Les méthodes pour l'établissement du diagnostic doivent être décrites.

Les résultats doivent faire l'objet d'une évaluation statistique.

Tous les effets secondaires apparus au cours des essais doivent être documentés et analysés.

Chaque étude doit être munie de la date, de la signature, du nom et de la qualification de l'investigateur/des investigateurs et de l'institution/des institutions concernée(s).