

32001L0083

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

du 6 novembre 2001

instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

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),

considérant ce qui suit:

(1) La directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments(3), la directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments(4), la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques(5), la directive 89/342/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments immunologiques consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes(6), la directive 89/343/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques(7), la directive 89/381/CEE du Conseil du 14 juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains(8), la directive 92/25/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain(9), la directive 92/26/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain(10), la directive 92/27/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain(11), la directive 92/28/CEE du Conseil du 31 mars 1992 concernant la publicité faite à l'égard des médicaments à usage humain(12) et la directive 92/73/CEE du Conseil du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques(13), 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.

(2) Toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments 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 pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(4) Les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des médicaments au sein de la Communauté et elles ont de ce fait 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) En vue de réduire les disparités qui subsistent, il importe, d'une part, de déterminer les règles relatives au contrôle des médicaments et, d'autre part, de préciser les tâches qui incombent aux autorités compétentes des États membres en vue d'assurer le respect des prescriptions légales.

(7) 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.

(8) Des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les médicaments, 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 s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais, la constitution des dossiers et l'instruction des demandes.

(9) L'expérience a montré qu'il convient de mieux préciser encore les cas où les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'un médicament essentiellement similaire à un médicament autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices.

(10) Cependant des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse.

(11) L'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les États membres permettra aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs, et contribuera par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation.

(12) 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(14), 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 en question puisse présenter un danger pour la santé publique. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament, 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.

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

(14) La présente directive constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments. Toutefois de nouvelles mesures peuvent s'avérer nécessaires à cette fin, compte tenu de l'expérience acquise, notamment au sein dudit comité des spécialités pharmaceutiques, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.

(15) Afin de mieux protéger la santé publique et d'éviter la répétition inutile des efforts durant l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, les États membres devraient préparer systématiquement des rapports d'évaluation sur chaque médicament 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 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.

(16) À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments 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.

(17) Il est nécessaire d'adopter des dispositions spécifiques pour les médicaments immunologiques, homéopathiques, radiopharmaceutiques, ainsi que pour les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain.

(18) Toutes les règles régissant les médicaments radiopharmaceutiques doivent tenir compte de la directive 84/466/Euratom du Conseil du 3 septembre 1984 fixant les mesures fondamentales relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens et traitements médicaux(15). Elles doivent tenir compte également de la directive 80/836/Euratom du Conseil du 15 juillet 1980 portant modification des directives fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants(16), dont l'objectif est d'assurer la protection des travailleurs ou des patients contre des niveaux excessifs ou inutilement élevés de rayonnements ionisants, particulièrement dans son article 5, point c), selon lequel une autorisation préalable est obligatoire pour l'addition de substances radioactives dans la production et la fabrication des médicaments ainsi que pour l'importation de tels médicaments.

(19) La Communauté soutient pleinement les efforts du Conseil de l'Europe pour promouvoir le don volontaire et non rémunéré de sang ou de plasma, pour tendre vers l'autosuffisance de l'ensemble de la Communauté en matière d'approvisionnement en produits sanguins et pour assurer le respect des principes éthiques dans les échanges de substances thérapeutiques d'origine humaine.

(20) Les règles permettant de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains doivent s'appliquer de la même façon aux établissements publics et privés ainsi qu'au sang et au plasma importés des pays tiers.

(21) 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 mis sur le marché sans indication thérapeutique et sous une forme pharmaceutique et dans un dosage ne présentant pas de risque pour le patient.

(22) Les médicaments antroposopiques décrits dans une pharmacopée officielle et préparés selon une méthode homéopathique sont assimilables, au plan de l'enregistrement et de l'autorisation de mise sur le marché, à des médicaments homéopathiques.

(23) 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.

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

(25) Pour un médicament homéopathique 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 devraient être appliquées. Notamment, les États membres possédant une tradition homéopathique doivent pouvoir appliquer des règles particulières pour l'évaluation des résultats des essais visant à établir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments, à condition de les notifier à la Commission.

(26) Afin de faciliter la circulation des médicaments et d'éviter que les contrôles effectués dans un État membre ne soient refaits dans un autre État membre, il y a lieu de déterminer les conditions minimales de fabrication et d'importation en provenance de pays tiers et l'octroi de l'autorisation y relative.

(27) Il importe que, dans les États membres, la surveillance et le contrôle de la fabrication des médicaments soient assurés par une personne répondant à des conditions minimales de qualification.

(28) Avant de délivrer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament immunologique ou d'un médicament dérivé du sang humain ou du plasma humain, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la conformité des lots. En ce qui concerne les médicaments dérivés du sang humain ou du plasma humain, il doit en outre démontrer, dans la mesure où le développement de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique.

(29) Il importe d'harmoniser les conditions de délivrance des médicaments au public.

(30) À cet égard, toute personne qui se déplace dans la Communauté possède le droit d'emporter une quantité raisonnable de médicaments obtenus licitement pour son usage personnel. Il doit aussi être possible, pour une personne établie dans un État membre, de se faire envoyer d'un autre État membre une quantité raisonnable de médicaments destinés à son usage personnel.

(31) Par ailleurs, en vertu du règlement (CEE) n° 2309/93, certains médicaments font l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché. Il convient, dans ce cadre, d'établir la classification en matière de délivrance des médicaments couverts par une autorisation communautaire de mise sur le marché. Il importe donc de fixer les critères sur la base desquels les décisions communautaires seront prises.

(32) Il convient, dès lors, dans un premier temps, d'harmoniser les principes de base applicables à la classification en matière de délivrance des médicaments dans la Communauté ou dans l'État membre concerné, en s'inspirant des principes déjà établis en la matière par le Conseil de l'Europe ainsi que des travaux d'harmonisation réalisés dans le cadre des Nations Unies en ce qui concerne les stupéfiants et les psychotropes.

(33) Les dispositions ayant trait à la classification en matière de délivrance des médicaments ne portent pas atteinte aux dispositions des régimes nationaux de sécurité sociale relatives au remboursement ou au paiement des médicaments soumis à prescription.

(34) De nombreuses opérations de distribution en gros des médicaments à usage humain sont susceptibles de couvrir simultanément plusieurs États membres.

(35) Il y a lieu d'exercer un contrôle sur l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, depuis leur fabrication ou leur importation dans la Communauté jusqu'à la délivrance au public, de façon à garantir que les médicaments soient conservés, transportés et manipulés dans des conditions adéquates. Les dispositions qu'il convient d'adopter à cette fin faciliteront considérablement le retrait du marché de produits défectueux et permettront de lutter plus efficacement contre les contrefaçons.

(36) Toute personne qui participe à la distribution en gros des médicaments doit être titulaire d'une autorisation particulière. Il convient toutefois de dispenser de cette autorisation les pharmaciens et les personnes qui sont habilitées à délivrer des médicaments au public et qui se limitent à cette activité. Il est toutefois nécessaire, pour assurer le contrôle de l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, que les pharmaciens et les personnes habilitées à délivrer des médicaments au public conservent des registres indiquant les transactions d'entrée.

(37) L'autorisation doit être soumise à certaines exigences essentielles, dont il revient à l'État membre concerné de vérifier le respect. Chaque État membre doit reconnaître les autorisations octroyées par les autres États membres.

(38) Certains États membres imposent aux grossistes qui fournissent des médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées à délivrer des médicaments au public certaines obligations de service public. Les États membres doivent pouvoir appliquer ces obligations aux grossistes établis sur leur territoire. Ils doivent pouvoir aussi les appliquer aux grossistes des autres États membres à condition de n'imposer aucune obligation plus stricte que celles qu'ils imposent à leurs propres grossistes et dans la mesure où elles peuvent être considérées

comme justifiées par des raisons de protection de la santé publique et sont proportionnées par rapport à l'objectif concernant cette protection.

(39) Il convient de préciser les modalités selon lesquelles l'étiquetage doit être réalisé et la notice rédigée.

(40) Les dispositions relatives à l'information des patients doivent assurer un niveau élevé de protection des consommateurs, de façon à permettre une utilisation correcte des médicaments, sur la base d'une information complète et compréhensible.

(41) La mise sur le marché des médicaments dont l'étiquetage et la notice sont réalisés conformément à la présente directive ne doit être interdite ou empêchée pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice.

(42) La présente directive ne doit pas préjuger de l'application des mesures prises en vertu de la directive 84/450/CEE du Conseil du 10 septembre 1984 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de publicité trompeuse(17).

(43) Tous les États membres ont en outre adopté des mesures spécifiques concernant la publicité relative aux médicaments. Il existe des disparités entre ces mesures. Ces disparités ont une incidence sur le fonctionnement du marché intérieur, du fait que la publicité diffusée dans un État membre est susceptible de produire des effets dans les autres États membres.

(44) La directive 89/552/CEE du Conseil du 3 octobre 1989 visant à la coordination de certaines dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'exercice d'activités de radiodiffusion télévisuelle(18) interdit la publicité télévisuelle pour les médicaments qui sont seulement disponibles sur prescription médicale dans l'État membre de la compétence duquel relève l'organisme de radiodiffusion télévisuelle. Il y a lieu de généraliser ce principe en l'étendant à d'autres médias.

(45) La publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui peuvent être délivrés sans prescription médicale pourrait affecter la santé publique si elle était excessive et inconsidérée. Cette publicité, lorsqu'elle est autorisée, doit donc satisfaire à certains critères essentiels qu'il convient de définir.

(46) Par ailleurs, la distribution gratuite d'échantillons au public à des fins promotionnelles doit être interdite.

(47) La publicité des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer contribue à l'information de ces personnes. Il convient cependant de la soumettre à des conditions strictes et à un contrôle effectif, en s'inspirant notamment des travaux réalisés dans le cadre du Conseil de l'Europe.

(48) La publicité relative aux médicaments doit être soumise à un contrôle adéquat et efficace. Il convient, à cet égard, de s'inspirer des mécanismes de contrôle institués par la directive 84/450/CEE.

(49) Les délégués médicaux exercent un rôle important dans la promotion des médicaments. Il convient dès lors de leur imposer certaines obligations, et en particulier l'obligation de remettre à la personne visitée le résumé des caractéristiques du produit.

(50) Les personnes habilitées à prescrire des médicaments doivent être à même d'exercer ces tâches en toute objectivité, sans être influencées par des incitations financières directes ou indirectes.

(51) Il convient que des échantillons gratuits de médicaments puissent être délivrés, dans le respect de certaines conditions restrictives, aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, afin qu'elles se familiarisent avec les nouveaux médicaments et acquièrent une expérience de leur utilisation.

(52) S'il importe que les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments disposent de sources d'information neutres et objectives sur les médicaments disponibles sur le marché, c'est cependant aux États membres qu'il incombe de prendre les mesures appropriées à cette fin, en fonction de leur situation particulière.

(53) Il convient que chaque entreprise qui fabrique ou importe des médicaments mette en place un dispositif permettant d'assurer que toute l'information communiquée à propos d'un médicament soit conforme aux conditions d'utilisation qui ont été approuvées.

(54) Pour garantir la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.

(55) 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.

(56) L'utilisation accrue des réseaux électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments mis sur le marché dans la Communauté a pour but de permettre aux autorités compétentes d'assurer simultanément la mise en commun de ces informations.

(57) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance 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 autre procédure de autorisation.

(58) Par ailleurs, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché.

(59) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en oeuvre de la 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(19).

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

(61) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres concernant les délais de transposition des directives indiquées 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: toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines.

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

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

- humaine, telle que:

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;

4) médicament immunologique: Tout médicament consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes:

a) les vaccins, toxines ou sérums recouvrant notamment:

i) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin antivariolique;

ii) les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité, comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline;

iii) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline antilymphocytaire;

b) les produits allergènes étant tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant;

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

Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes;

6) médicament radiopharmaceutique: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales;

7) générateur de radionucléides: tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

8) trousse de radionucléides: toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

9) précurseur de radionucléides: tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;

10) médicament dérivé du sang ou du plasma humains: médicament à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés; ce médicament comprend notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine;

11) effet indésirable: une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique;

12) effet indésirable grave: un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;

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

14) rapports périodiques actualisés de sécurité: les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 104;

15) études de sécurité post-autorisation: 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 ou de quantifier un risque de sécurité relatif à un médicament autorisé;

16) abus de médicaments: un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives;

17) distribution en gros des médicaments: toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public;

18) obligation de service public: l'obligation faite aux grossistes concernés de garantir en permanence un assortiment de médicaments capables de répondre aux exigences d'un territoire géographiquement déterminé et d'assurer la livraison des fournitures demandées dans de très brefs délais sur l'ensemble dudit territoire;

19) prescription médicale: toute prescription de médicaments émanant d'un professionnel habilité à cet effet;

20) dénomination du médicament: la dénomination, qui peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant; le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune;

21) dénomination commune: la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle;

22) dosage du médicament: la teneur en substances actives, exprimée en quantité par unité de prise, par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation;

23) conditionnement primaire: le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament;

24) emballage extérieur: l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire;

25) étiquetage: les mentions portées sur l'emballage extérieur ou le conditionnement primaire;

26) notice: la notice d'information pour l'utilisateur, qui accompagne le médicament;

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

28) risque pour la santé publique: tout risque lié à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

TITRE II

CHAMP D'APPLICATION

Article 2

Les dispositions de la présente directive s'appliquent aux médicaments à usage humain produits industriellement et destinés à être mis sur le marché dans les États membres.

Article 3

La présente directive ne s'applique pas:

- 1) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément formule magistrale);
- 2) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (dénommés communément formule officinale);
- 3) aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement;
- 4) aux produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé;

5) aux radionucléides utilisés sous forme scellée;

6) au sang total, au plasma, ni aux cellules sanguines d'origine humaine.

Article 4

1. Aucune disposition de la présente directive ne déroge aux règles communautaires relatives à la protection radiologique des personnes soumises à des examens ou traitements médicaux, ou aux règles communautaires fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

2. La présente directive n'affecte pas la décision 86/346/CEE du Conseil du 25 juin 1986 portant acceptation, au nom de la Communauté, de l'accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine(20).

3. Les dispositions de la présente directive n'affectent pas les compétences des autorités des États membres, ni en matière de fixation des prix des médicaments ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

4. La présente directive n'affecte pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments à visée anticonceptionnelle ou abortive. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées.

Article 5

Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.

TITRE III

MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE 1

Autorisation de mise sur le marché

Article 6

1. Aucun médicament 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 n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93.

2. L'autorisation mentionnée au paragraphe 1 est également requise pour les générateurs de radionucléides, les trousseaux de radionucléides et les produits radiopharmaceutiques précurseurs de radionucléides, ainsi que pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés de façon industrielle.

Article 7

Une autorisation de mise sur le marché n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'emploi par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments, conformément aux instructions du fabricant, dans un centre sanitaire agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousseaux de radionucléides ou de précurseurs de radionucléides autorisés.

Article 8

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne relevant pas d'une 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 les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

a) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant;

b) dénomination du médicament;

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

d) description du mode de fabrication;

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

f) posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité;

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 au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement;

h) 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);

i) résultat des essais:

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

j) un résumé des caractéristiques du produit, conforme à l'article 11, un ou plusieurs échantillons ou maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament ainsi que la notice;

k) un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments;

l) une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament 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 la présente directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en vertu de l'article 21; une copie de la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 61; 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.

Article 9

Outre les exigences figurant à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générateur de radionucléides doit également comporter les renseignements et documents suivants:

- une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composantes du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation,
- les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou sublimé.

Article 10

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale:

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 est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans l'État membre concerné par la demande et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la demande, à la documentation toxicologique, pharmacologique et/ou clinique figurant au dossier du médicament original;

ii) soit que le ou les composants du médicament 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 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(21); 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.

Cependant, dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis;

b) en ce qui concerne un médicament nouveau renfermant 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 fournis 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).

Article 11

Le résumé des caractéristiques du produit comporte les renseignements suivants:

- 1) dénomination du médicament;
- 2) composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament; sont employées les dénominations communes 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. indications thérapeutiques;
 - 5.2. contre-indications;
 - 5.3. effets indésirables (fréquence et gravité);
 - 5.4. précautions particulières d'emploi et, pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et précautions devant éventuellement être prises par le patient;
 - 5.5. utilisation en cas de grossesse et de lactation;
 - 5.6. interactions médicamenteuses et autres;
 - 5.7. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants;
 - 5.8. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);
 - 5.9. mises en garde spéciales;
 - 5.10. effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines;
- 6) informations pharmaceutiques:
 - 6.1. incompatibilités majeures;
 - 6.2. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;
 - 6.3. précautions particulières de conservation;
 - 6.4. nature et contenu du conditionnement primaire;
 - 6.5. précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu;
- 7) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- 8) pour les médicaments radiopharmaceutiques, détails supplémentaires complets sur la dosimétrie interne des rayonnements;
- 9) pour les médicaments radiopharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Article 12

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les documents et renseignements énumérés à l'article 8, paragraphe 3, points h) et i), et l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), 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 leurs qualifications, 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 (qualitatifs et quantitatifs);
 - b) de décrire les constatations qu'ils ont faites conformément à l'annexe I et de dire notamment:
 - 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,
 - pour le pharmacologue ou le spécialiste ayant une compétence expérimentale analogue, quelle est la toxicité du médicament et quelles sont les propriétés pharmacologiques constatées,

- pour le clinicien, s'il a pu retrouver sur les personnes traitées avec le médicament les effets correspondant aux renseignements donnés par le demandeur en application des articles 8 et 10, si le médicament est bien toléré, quelle posologie il conseille et quels sont les éventuels contre-indications et effets indésirables;

c) de justifier le recours éventuel à la bibliographie scientifique détaillée visée à l'article 10, paragraphe 1 point a), ii), dans les conditions prévues par l'annexe I.

3. Les rapports détaillés des experts font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.

CHAPITRE 2

Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques

Article 13

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient enregistrés ou autorisés conformément aux articles 14, 15 et 16, sauf lorsque ces médicaments sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordé(e) conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993 (et indépendamment de l'extension de cet enregistrement ou de cette autorisation après cette date). 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 visés à l'article 14. L'État membre informe la Commission en conséquence. Cet État membre doit alors permettre l'utilisation sur son territoire des médicaments enregistrés par d'autres États membres conformément aux articles 14 et 15.

Article 14

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

- voie d'administration orale ou externe,
- absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament,
- 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 de un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les substances actives 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 l'article 4, paragraphe 4, l'article 17, paragraphe 1, et les articles 22 à 26, 112, 116 et 125 sont applicables par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques, 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 enregistrés conformément au paragraphe 1 du présent article ou, le cas échéant, admis suivant l'article 13, paragraphe 2.

Article 15

La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). 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 (des) souche(s) homéopathique(s) avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer,
- dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la (des) souche(s) et en justifiant le caractère homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate,
- 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 16

1. Les médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 14, paragraphe 1, sont autorisés et étiquetés conformément aux articles 8, 10 et 11.

2. Un État membre peut introduire ou maintenir sur son territoire des règles particulières pour les essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 14, 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.

3. Les dispositions du titre IX sont applicables aux médicaments homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 14, paragraphe 1.

CHAPITRE 3

Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

Article 17

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

2. Lorsqu'un État membre note qu'une demande d'autorisation est déjà activement examinée dans un autre État membre en ce qui concerne le médicament, 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 21, paragraphe 4.

L'État membre concerné informe l'autre État membre et le demandeur de sa décision de suspendre l'examen détaillé de la demande en question. Dès que l'autre État membre a terminé l'examen de la demande et pris une décision, il fait parvenir une copie de son rapport d'évaluation à l'État membre concerné.

Article 18

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point l), qu'un autre État membre a autorisé un médicament 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 21, 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 concerné peut présenter un risque pour la santé publique, il applique les procédures prévues aux articles 29 à 34.

Article 19

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1, l'autorité compétente d'un État membre:

- 1) doit vérifier la conformité à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1, du dossier présenté et examiner si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;
- 2) peut soumettre le médicament, ses matières premières et si nécessaire ses produits intermédiaires ou 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, conformément à l'article 8, paragraphe 3, point h), 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 8, paragraphe 3, et à l'article 10, paragraphe 1. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus à l'article 17 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même, ces délais sont suspendus du temps laissé, le cas échéant, au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit.

Article 20

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

- a) les autorités compétentes vérifient que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 8, paragraphe 3, point d), et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 8, paragraphe 3, point h);
- b) les autorités compétentes puissent autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers, dans des cas exceptionnels et justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus au point a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans l'établissement désigné.

Article 21

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 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 deviennent disponibles.

Article 22

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

- procéder à des études complémentaires après l'obtention de l'autorisation,
- notifier les effets indésirables du médicament.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et doivent reposer sur l'un des motifs visés à la quatrième partie, section G, de l'annexe I.

Article 23

Après la délivrance d'une autorisation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, pour ce qui est des méthodes de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), tenir compte des progrès scientifiques et techniques, et introduire tous les changements nécessaires pour que le médicament 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.

Article 24

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 par l'autorité compétente d'un dossier reprenant notamment l'état des données de la pharmacovigilance et les autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament.

Article 25

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

Article 26

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1, il apparaît que:

- a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,
- ou
- b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur,
- ou
- c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation est également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1.

CHAPITRE 4

Reconnaissance mutuelle des autorisations

Article 27

1. En vue de faciliter l'adoption par les États membres d'une attitude commune en ce qui concerne l'autorisation des médicaments, sur la base des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, et de permettre ainsi la libre circulation des médicaments dans la Communauté, il est institué un comité des spécialités pharmaceutiques (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 la présente directive.

3. Le comité établit son règlement intérieur.

Article 28

1. Avant de présenter une demande de reconnaissance d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation 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 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.

2. Afin d'obtenir la reconnaissance, suivant les procédures prévues au présent chapitre, par un ou plusieurs États membres, de l'autorisation délivrée par un État membre, le titulaire de l'autorisation soumet une demande de mise sur le marché à l'autorité compétente du ou des États membres concernés, ainsi que les informations et documents visés à l'article 8, à l'article 10, paragraphe 1, et à l'article 11. 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 11 est identique à celui qui a été accepté par l'État membre de référence selon l'article 21. 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 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 29, 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 29

1. Lorsqu'un État membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique, 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 28, paragraphe 4, ils en informent immédiatement l'agence en vue de la saisine du comité, pour application de la procédure prévue à l'article 32.

3. Dans le délai visé à l'article 28, 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 28, paragraphe 2.

Article 30

Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8, à l'article 10, paragraphe 1, et à l'article 11, 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 peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 32.

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

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

Article 31

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 32 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 IX.

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 32

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 30 et 31, 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 délai plus court.

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.

3. Dans les cas visés aux articles 29 et 30, 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.

Dans le cas visé à l'article 31, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut être appelé à s'expliquer, oralement ou par écrit.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur le sujet.

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.

4. L'agence informe immédiatement le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:

- la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation,

ou

- le résumé des caractéristiques du produit, proposé par le demandeur selon l'article 11, doit être modifié,

ou

- l'autorisation doit être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance,

ou

- une autorisation de mise sur le marché doit être suspendue, modifiée ou retirée.

Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le titulaire peut notifier par écrit à 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, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament 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 considéré, les documents suivants sont annexés à l'avis:

a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 11;

b) le cas échéant les conditions auxquelles l'autorisation serait soumise au sens du paragraphe 4.

Article 33

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 32, paragraphe 5, 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 34

1. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

2. Le règlement intérieur du comité permanent institué à l'article 121, paragraphe 1, est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par le présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

- sauf dans les cas prévus à l'article 33, troisième alinéa, le comité permanent émet 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 121, 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 35

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 ont déjà autorisé le médicament 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 121, paragraphe 2.

2. En cas d'arbitrage soumis à la Commission, la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 s'applique mutatis mutandis aux modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché.

Article 36

1. Quand un État membre considère que la modification de l'autorisation de mise sur le marché, qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre, ou que sa suspension ou son retrait sont nécessaires à la protection de la santé publique, il en informe immédiatement l'agence pour application des procédures prévues aux articles 32, 33 et 34.

2. Sans préjudice de l'article 31, dans des cas exceptionnels, lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé publique, 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 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 37

Les articles 35 et 36 s'appliquent mutatis mutandis aux médicaments autorisés par les États membres à la suite de l'avis du comité donné selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE, avant le 1er janvier 1995.

Article 38

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 39

Les dispositions des articles 27 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 2.

TITRE IV

FABRICATION ET IMPORTATION

Article 40

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.

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 118 s'appliquent à de telles importations de la même manière qu'ils s'appliquent à la fabrication.

Article 41

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

a) spécifier les médicaments 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 20;

c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 48.

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

Article 42

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 41 sont exacts.

2. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 41, 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 et aux formes pharmaceutiques indiquées dans cette même demande.

Article 43

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 44

En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de fabrication de l'un des éléments visés à l'article 41, 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 45

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 41 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 48; lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 43 et 44 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 46

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 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 41; toutefois, l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 48;

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 48 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

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

Article 47

Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous forme d'une directive, conformément à la procédure visée à l'article 121, 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 48

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 49, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées à l'article 51.
2. S'il répond personnellement aux conditions prévues à l'article 49, le titulaire de l'autorisation peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

Article 49

1. Les États membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 48 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 deuxième 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,
- 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 51.

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 de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

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 50

1. Une personne exerçant dans un État membre les activités de la personne visée à l'article 48 au moment de la mise en application de la directive 75/319/CEE, sans répondre aux dispositions de l'article 49, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités dans cet État.

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 48, conformément à la législation de cet État, peut, lorsqu'il a commencé sa formation avant le 21 mai 1975, être considéré comme qualifié pour assumer dans cet État la charge de la personne visée à l'article 48 à condition d'avoir au préalable exercé, avant le 21 mai 1985, 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 sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 48.

Lorsque l'intéressé a acquis l'expérience pratique visée au premier alinéa avant le 21 mai 1965, 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 51

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 48, 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 52, de veiller que:

a) dans le cas de médicaments fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé 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 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 dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les lots de médicaments 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 importé d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament 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 la réalisation de ces contrôles.

3. Dans tous les cas, et notamment lorsque les médicaments 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 52

Les États membres assurent le respect des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 48 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 53

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

TITRE V

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 54

L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes:

a) la dénomination du médicament, suivie de la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active, et que sa dénomination est un nom de fantaisie; lorsque pour un médicament il existe plusieurs formes pharmaceutiques et/ou plusieurs dosages, la forme pharmaceutique et/ou le dosage (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes) doivent figurer dans la dénomination du médicament;

- b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;
- c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises;
- d) une liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les lignes directrices publiées au titre de l'article 65. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés;
- e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration;
- f) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée des enfants;
- g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;
- h) la date de péremption en clair (mois/année);
- i) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- j) les précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu;
- k) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- l) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;
- m) le numéro du lot de fabrication;
- n) pour les médicaments d'automédication, l'indication d'utilisation.

Article 55

1. Les conditionnements primaires autres que ceux visés aux paragraphes 2 et 3 doivent porter les mentions prévues aux articles 54 et 62.

2. Lorsqu'ils sont contenus dans un emballage extérieur conforme aux prescriptions des articles 54 et 62, les conditionnements primaires qui se présentent sous forme de blister doivent porter au moins les mentions suivantes:

- la dénomination du médicament comme prévu à l'article 54, point a),
- le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché,
- la date de péremption,
- le numéro du lot de fabrication.

3. Les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues aux articles 54 et 62 doivent porter au moins les mentions suivantes:

- la dénomination du médicament et, si nécessaire, le dosage et la voie d'administration,
- le mode d'administration,
- la date de péremption,
- le numéro du lot de fabrication,
- le contenu en poids, en volume ou en unités.

Article 56

Les mentions prévues aux articles 54, 55 et 62 doivent être inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles.

Article 57

Par dérogation à l'article 60, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage du médicament permettant:

- l'indication du prix du médicament,
- l'indication des conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale,
- l'indication du statut légal de délivrance au patient, conformément au titre VI,
- l'identification et l'authenticité.

Article 58

L'inclusion d'une notice dans l'emballage de tout médicament est obligatoire, sauf si toute l'information exigée aux articles 59 et 62 figure directement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire.

Article 59

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit; elle doit comporter, dans cet ordre:

a) pour l'identification du médicament:

- la dénomination du médicament, suivie de la dénomination commune, lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie; lorsque pour un médicament il existe plusieurs formes pharmaceutiques et/ou dosages, la forme pharmaceutique et/ou le dosage (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes) doivent figurer dans la dénomination du médicament,
- la composition qualitative complète (en substances actives et excipients) ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament,
- la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament,
- la catégorie pharmaco-thérapeutique, ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient,
- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché et du fabricant;

b) les indications thérapeutiques;

c) une énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament:

- contre-indications,
- précautions d'emploi appropriées,
- interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament,
- mises en garde spéciales.

Cette énumération doit:

- tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques),
- mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler certaines machines,
- une liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risques du médicament et prévue par les lignes directrices publiées au titre de l'article 65;

d) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

- la posologie,
- le mode et, si nécessaire, la voie d'administration,
- la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré,

et, le cas échéant, selon la nature du produit:

- la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée,
- l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence),
- l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise,
- l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;

e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament, et, le cas échéant, l'action à entreprendre; le patient est expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice;

f) un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:

- une mise en garde contre tout dépassement de cette date,
- s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation,
- le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

g) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

2. Par dérogation au paragraphe 1, point b), l'autorité compétente peut décider que certaines indications thérapeutiques ne soient pas mentionnées sur la notice, lorsque la diffusion de cette information est susceptible d'entraîner des inconvénients graves pour le patient.

Article 60

Les États membres ne peuvent interdire ou empêcher la mise sur le marché de médicaments sur leur territoire pour une raison liée à l'étiquetage ou à la notice, lorsque ceux-ci sont conformes aux prescriptions du présent titre.

Article 61

1. Un ou plusieurs échantillons ou maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire, ainsi que le projet de notice, sont soumis à l'autorité compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché.
2. L'autorité compétente ne s'oppose pas à la mise sur le marché du médicament si l'étiquetage ou la notice sont conformes aux prescriptions du présent titre, et s'ils sont en conformité avec les renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.
3. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le présent titre et non lié au résumé des caractéristiques du produit est soumis à l'autorité compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché. Si cette autorité compétente ne s'est pas prononcée contre le projet de modification dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en oeuvre des modifications.
4. Le fait que l'autorité compétente ne se soit pas opposée à la mise sur le marché du médicament en application du paragraphe 2 ou à une modification de l'étiquetage ou de la notice en application du paragraphe 3 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 62

L'emballage extérieur et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 54 et à l'article 59, paragraphe 1, ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour l'éducation sanitaire, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel.

Article 63

1. Les mentions prévues aux articles 54, 59 et 62 pour l'étiquetage doivent être rédigées dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché.

La disposition du premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que ces mentions soient rédigées en plusieurs langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

2. La notice doit être rédigée en termes clairs et compréhensibles pour les utilisateurs, dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché et de manière à être facilement lisible.

La disposition du premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que la notice soit rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

3. L'autorité compétente peut dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur les étiquettes et les notices de médicaments spécifiques, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché, lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni au patient en vue de son automédication.

Article 64

En cas de non-respect des prescriptions du présent titre, les autorités compétentes des États membres pourront procéder, après une mise en demeure à l'intéressé non suivie d'effet, à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché, jusqu'à ce que l'étiquetage et la notice du médicament en cause soient mis en conformité avec les prescriptions du présent titre.

Article 65

En cas de besoin, la Commission établit des lignes directrices concernant notamment:

- la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments,
- les besoins particuliers d'information relatifs à l'automédication,
- la lisibilité des mentions figurant sur l'étiquetage et sur la notice,
- les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments,
- la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments ainsi que la manière dont ces excipients doivent être indiqués.

Ces lignes directrices sont adoptées sous forme d'une directive, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

Article 66

1. L'emballage extérieur et le récipient de médicaments contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations de l'agence internationale de l'énergie atomique sur la sécurité du

transport des matériaux radioactifs. De plus, l'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées aux paragraphes 2 et 3.

2. L'étiquetage du blindage de protection doit comporter les renseignements mentionnés à l'article 54. En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et, pour une heure et date données, indiquer s'il y a lieu la quantité totale ou unitaire de radioactivité et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

3. L'étiquetage du flacon doit comporter les renseignements suivants:

- le nom ou code du médicament, y compris le nom ou symbole chimique du radionucléide,
- l'identification du lot et la date de péremption,
- le symbole international de la radioactivité,
- le nom du fabricant,
- la quantité de radioactivité comme spécifié au paragraphe 2.

Article 67

L'autorité compétente vérifie qu'une notice d'instructions détaillées est jointe à l'emballage des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs de radionucléides, trousse de radionucléides ou précurseurs de radionucléides. Le texte de cette notice doit être établi conformément à l'article 59. En outre, la notice doit inclure les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du médicament et les précautions spéciales pour l'élimination de l'emballage et de ses contenus non utilisés.

Article 68

Sans préjudice des dispositions de l'article 69, les médicaments homéopathiques doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent titre et être identifiés, par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles.

Article 69

1. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 14, paragraphe 1, portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes, outre l'indication très apparente "médicament homéopathique":

- dénomination scientifique de la (des) souche(s) suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1er, point 5,
- nom et adresse du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant,
- mode d'administration et, si nécessaire, la 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,
- mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament,
- numéro du lot de fabrication,
- numéro d'enregistrement,
- médicament homéopathique "sans indications thérapeutiques approuvées",
- avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament.

2. Par dérogation au paragraphe 1, les États membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage permettant l'indication:

- du prix du médicament,
- des conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

TITRE VI

CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS

Article 70

1. Lorsqu'elles autorisent la mise sur le marché d'un médicament, les autorités compétentes précisent la classification du médicament en:

- médicament soumis à prescription médicale,

- médicament non soumis à prescription.

Elles appliquent à cette fin les critères énumérés à l'article 71, paragraphe 1.

2. Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans ce cas, elles se réfèrent à la classification suivante:

- a) médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non renouvelable;
- b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale;
- c) médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés.

Article 71

1. Les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils:

- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale,

ou

- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé,

ou

- contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables,

ou

- sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.

2. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale spéciale, ils tiennent compte des éléments suivants:

- le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971,

ou

- le médicament est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illégales,

ou

- le médicament contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait être considérée comme appartenant au groupe visé au deuxième tiret, par mesure de précaution.

3. Lorsque les États membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte, ils tiennent compte des éléments suivants:

- le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier,

ou

- le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital,

ou

- le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son emploi peut produire des effets indésirables très graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

4. Une autorité compétente peut déroger à l'application des paragraphes 1, 2 et 3 eu égard:

- a) à la dose maximale unique ou à la dose maximale journalière, au dosage, à la forme pharmaceutique, à certains conditionnements, et/ou
- b) à d'autres conditions d'utilisation qu'elle a spécifiées.

5. Si une autorité compétente ne classe pas un médicament dans l'une des sous-catégories visées à l'article 70, paragraphe 2, elle doit néanmoins tenir compte des critères visés aux paragraphes 2 et 3 du présent article pour déterminer si un médicament doit être classé dans la catégorie des médicaments délivrés uniquement sur prescription médicale.

Article 72

Les médicaments non soumis à prescription sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés à l'article 71.

Article 73

Les autorités compétentes établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, en précisant, si nécessaire, la catégorie de classement. Elles mettent à jour cette liste annuellement.

Article 74

À l'occasion du renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché, ou lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient la classification d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 71.

Article 75

Chaque année, les États membres communiquent à la Commission et aux autres États membres les modifications qu'ils ont apportées à la liste visée à l'article 73.

TITRE VII

DISTRIBUTION EN GROS DES MÉDICAMENTS

Article 76

Sans préjudice de l'article 6, les États membres prennent toute mesure utile pour que ne soient distribués sur leur territoire que des médicaments pour lesquels une autorisation de mise sur le marché conforme au droit communautaire a été délivrée.

Article 77

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la distribution en gros des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments, précisant le lieu pour lequel elle est valable.
2. Lorsque les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public peuvent également, en vertu de leur législation nationale, exercer une activité de grossiste, ces personnes sont soumises à l'autorisation visée au paragraphe 1.
3. La possession d'une autorisation de fabrication emporte celle de distribuer en gros les médicaments concernés par cette autorisation. La possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments ne dispense pas de l'obligation de posséder l'autorisation de fabrication et de respecter les conditions fixées à cet égard, même lorsque l'activité de fabrication ou d'importation est exercée accessoirement.
4. À la requête de la Commission ou de tout État membre, les États membres sont tenus de fournir toute information utile concernant les autorisations individuelles qu'ils ont octroyées en vertu du paragraphe 1.
5. Le contrôle des personnes autorisées à exercer l'activité de grossistes en médicaments, et l'inspection des locaux dont elles disposent, sont effectués sous la responsabilité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation.
6. L'État membre qui a octroyé l'autorisation visée au paragraphe 1 suspend ou retire cette autorisation si les conditions d'autorisation cessent d'être remplies. Il en informe immédiatement les autres États membres et la Commission.
7. Si un État membre estime que, en ce qui concerne le titulaire d'une autorisation octroyée par un autre État membre en vertu du paragraphe 1, les conditions d'autorisation ne sont pas ou ne sont plus respectées, il en informe immédiatement la Commission et l'autre État membre concerné. Celui-ci prend toutes les mesures nécessaires et communique à la Commission et au premier État membre les décisions prises et les motifs de ces décisions.

Article 78

Les États membres veillent à ce que la procédure pour l'examen de la demande de l'autorisation de distribution n'excède pas quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Le cas échéant, l'autorité compétente peut exiger du demandeur qu'il fournisse toute information nécessaire concernant les conditions d'autorisation. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, le délai prévu au premier alinéa est suspendu jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Article 79

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

- a) disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;
- b) disposer d'un personnel et notamment d'une personne responsable désignée, qualifiée dans les conditions prévues par la législation de l'État membre concerné;

c) s'engager à respecter les obligations qui lui incombent en vertu de l'article 80.

Article 80

Le titulaire d'une autorisation de distribution doit satisfaire au moins aux exigences suivantes:

a) rendre les locaux, les installations et les équipements visés à l'article 79, point a), en tout temps accessibles aux agents chargés de leur inspection;

b) ne se procurer ses approvisionnements de médicaments qu'auprès de personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, soit sont dispensées de cette autorisation en vertu de l'article 77, paragraphe 3;

c) ne fournir des médicaments qu'à des personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, soit sont autorisées ou habilitées dans l'État membre concerné à délivrer des médicaments au public;

d) posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en oeuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament;

e) conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme de factures d'achats-ventes, soit sous forme informatisée, soit sous toute autre forme comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie au moins les renseignements suivants:

- date,
- dénomination du médicament,
- quantité reçue ou fournie,
- nom et adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas;

f) tenir la documentation visée au point e) à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de cinq ans;

g) se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution prévues à l'article 84.

Article 81

En ce qui concerne la fourniture de médicaments aux pharmaciens et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, les États membres n'imposent au titulaire d'une autorisation de distribution, octroyée par un autre État membre, aucune obligation, notamment les obligations de service public, plus stricte que celles qu'ils imposent aux personnes qu'ils ont eux-mêmes autorisées à exercer une activité équivalente.

Il convient en outre que ces obligations soient justifiées, en conformité avec le traité, par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif concernant cette protection.

Article 82

Pour toute fourniture de médicaments à une personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, dans l'État membre concerné, le grossiste autorisé doit joindre tout document permettant de connaître:

- la date,
- la dénomination et la forme pharmaceutique du médicament,
- la quantité fournie,
- le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire.

Les États membres prennent toutes mesures appropriées pour assurer que les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public soient à même de fournir les informations permettant de retracer la voie de distribution de chaque médicament.

Article 83

Les dispositions du présent titre ne portent pas préjudice aux exigences plus strictes auxquelles les États membres soumettent la distribution en gros:

- des substances narcotiques ou psychotropes sur leur territoire,
- des médicaments dérivés du sang,
- des médicaments immunologiques,
- des médicaments radiopharmaceutiques.

Article 84

La Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution. Elle consulte à cette fin le comité des spécialités pharmaceutiques et le comité pharmaceutique institué par la décision 75/320/CEE du Conseil(22).

Article 85

Les dispositions du présent titre sont applicables aux médicaments homéopathiques, à l'exception de ceux visés à l'article 14, paragraphe 1.

TITRE VIII

PUBLICITÉ

Article 86

1. Aux fins du présent titre, on entend par "publicité pour des médicaments" toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments; elle comprend en particulier:

- la publicité pour les médicaments auprès du public,
- la publicité pour les médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer,
- la visite des délégués médicaux auprès de personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments,
- la fourniture d'échantillons,
- les incitations à prescrire ou à délivrer des médicaments par l'octroi, l'offre ou la promesse d'avantages, pécuniaires ou en nature, sauf lorsque leur valeur intrinsèque est minime,
- le parrainage de réunions promotionnelles auxquelles assistent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments,
- le parrainage des congrès scientifiques auxquels participent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, et notamment la prise en charge de leurs frais de déplacement et de séjour à cette occasion.

2. Ne sont pas couverts par le présent titre:

- l'étiquetage et la notice qui sont soumis aux dispositions du titre V,
- la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier,
- les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de vente et aux listes de prix pour autant que n'y figure aucune information sur le médicament,
- les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament.

Article 87

1. Les États membres interdisent toute publicité faite à l'égard d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché conforme au droit communautaire n'a pas été délivrée.

2. Tous les éléments de la publicité d'un médicament doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

3. La publicité faite à l'égard d'un médicament:

- doit favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés,
- ne peut être trompeuse.

Article 88

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments:

- qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale, conformément au titre VI,
- qui contiennent des psychotropes ou des stupéfiants, au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971,
- qui ne sont pas susceptibles de faire l'objet d'une publicité auprès du public conformément au paragraphe 2, deuxième alinéa.

2. Sont susceptibles de faire l'objet d'une publicité auprès du public les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont prévus et conçus pour être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien.

Les États membres interdisent la mention, dans la publicité auprès du public, d'indications thérapeutiques telles que:

- la tuberculose,
- les maladies sexuellement transmissibles,
- les autres maladies infectieuses graves,
- le cancer et autres maladies tumorales,
- l'insomnie chronique,
- le diabète et autres maladies du métabolisme.

3. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui sont remboursables.

4. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de vaccination faites par l'industrie, approuvées par les autorités compétentes des États membres.

5. L'interdiction visée au paragraphe 1 s'applique sans préjudice de l'article 14 de la directive 89/552/CEE.

6. Les États membres interdisent la distribution directe des médicaments au public à des fins promotionnelles par l'industrie; ils peuvent, toutefois, dans des cas exceptionnels, autoriser cette distribution à d'autres fins.

Article 89

1. Sans préjudice de l'article 88, toute publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament doit:

- a) être conçue de façon à ce que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament;
- b) comporter au moins:
 - la dénomination du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active,
 - les informations indispensables pour un bon usage du médicament,
 - une invitation expresse et lisible à lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur l'emballage extérieur, selon le cas.

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès du public peut, par dérogation au paragraphe 1, ne comporter que la dénomination du médicament, lorsqu'elle a pour objet exclusif de rappeler celle-ci.

Article 90

La publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament ne peut comporter aucun élément qui:

- a) ferait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par correspondance;
- b) suggérerait que l'effet du médicament est assuré, sans effets indésirables, supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou d'un autre médicament;
- c) suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être améliorée par l'utilisation du médicament;
- d) suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être affectée en cas de non-utilisation du médicament; cette interdiction ne s'applique pas aux campagnes de vaccination visées à l'article 88, paragraphe 4;
- e) s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants;
- f) se référerait à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de la santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques ni des professionnels de la santé, peuvent, de par leur notoriété, inciter à la consommation de médicaments;
- g) assimilerait le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation;
- h) suggérerait que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance naturelle;
- i) pourrait induire, par une description ou une figuration détaillée de l'anamnèse à un faux autodiagnostic;
- j) se référerait de manière abusive, effrayante ou trompeuse à des attestations de guérison;
- k) utiliserait de manière abusive, effrayante ou trompeuse des représentations visuelles des altérations du corps humain dues à des maladies ou à des lésions, ou l'action d'un médicament dans le corps humain ou des parties de celui-ci;

l) mentionnerait que le médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché.

Article 91

1. Toute publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer doit comporter:

- les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit,
- la classification du médicament en matière de délivrance.

Les États membres peuvent exiger en outre que cette publicité comporte le prix de vente ou tarif indicatif des différentes présentations et les conditions de remboursement par les organismes de sécurité sociale.

2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer peut, par dérogation au paragraphe 1, ne comporter que la dénomination du médicament, lorsqu'elle a pour objet exclusif de rappeler celle-ci.

Article 92

1. Toute documentation relative à un médicament, qui est communiquée dans le cadre de la promotion de ce médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer, doit inclure au moins les informations visées à l'article 91, paragraphe 1, et préciser la date à laquelle elle a été établie ou révisée en dernier lieu.

2. Toutes les informations contenues dans la documentation visée au paragraphe 1 doivent être exactes, actuelles, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire une idée personnelle de la valeur thérapeutique du médicament.

3. Les citations, tableaux et autres illustrations empruntées à des revues médicales ou à des ouvrages scientifiques, qui sont utilisés dans la documentation visée au paragraphe 1, doivent être reproduits fidèlement et la source exacte doit être précisée.

Article 93

1. Les délégués médicaux doivent être formés par la firme qui les emploie de façon adéquate et posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments qu'ils présentent.

2. Lors de chaque visite, les délégués médicaux sont tenus de remettre à la personne visitée ou de tenir à sa disposition, pour chacun des médicaments qu'ils présentent, le résumé des caractéristiques du produit complété, si la législation de l'État membre le permet, par les informations sur le prix et les conditions de remboursement visées à l'article 91, paragraphe 1.

3. Les délégués médicaux sont tenus de rapporter au service scientifique visé à l'article 98, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont communiqués par les personnes visitées.

Article 94

1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.

2. L'hospitalité offerte, lors de manifestations de promotion de médicaments, doit toujours être d'un niveau raisonnable et rester accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de la santé.

3. Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites en vertu du paragraphe 1 ou contraires aux dispositions du paragraphe 2.

4. Les mesures ou les pratiques commerciales existant dans des États membres en matière de prix, de marges et de remises ne sont pas affectées par les paragraphes 1, 2 et 3.

Article 95

Les dispositions de l'article 94, paragraphe 1, ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique; cette hospitalité doit toujours être d'un niveau raisonnable et rester accessoire par rapport à l'objectif scientifique principal de la réunion; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de la santé.

Article 96

1. Des échantillons gratuits ne peuvent être remis à titre exceptionnel qu'aux personnes habilitées à prescrire et dans les conditions suivantes:

- a) le nombre d'échantillons fourni pour chaque médicament par an et par prescripteur doit être limité;
- b) chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant du prescripteur;

- c) il doit exister, chez les personnes remettant des échantillons, un système approprié de contrôle et de responsabilité;
 - d) chaque échantillon doit être identique au plus petit conditionnement commercialisé;
 - e) chaque échantillon doit porter la mention "échantillon médical gratuit - ne peut être vendu" ou toute autre indication de signification analogue;
 - f) chaque échantillon doit être accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit;
 - g) aucun échantillon de médicaments contenant des psychotropes ou des stupéfiants, au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971, ne peut être délivré.
2. Les États membres peuvent restreindre davantage la distribution des échantillons de certains médicaments.

Article 97

1. Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces pour contrôler la publicité faite à l'égard des médicaments. Ces moyens, qui peuvent se fonder sur un système de contrôle préalable, doivent en tous cas comporter des dispositions selon lesquelles les personnes ou organisations ayant, selon la législation nationale, un intérêt légitime à l'interdiction d'une publicité incompatible avec le présent titre peuvent intenter une action en justice contre cette publicité ou porter cette publicité devant un organe administratif compétent soit pour statuer sur les plaintes, soit pour engager les poursuites judiciaires appropriées.

2. Dans le cadre des dispositions juridiques visées au paragraphe 1, les États membres confèrent aux tribunaux ou aux organes administratifs des compétences les habilitant, au cas où ceux-ci estiment que ces mesures sont nécessaires compte tenu de tous les intérêts en jeu, et notamment de l'intérêt général:

- à ordonner la cessation d'une publicité trompeuse ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner la cessation de cette publicité,

ou

- à interdire une telle publicité ou à engager les poursuites appropriées en vue de faire ordonner l'interdiction de la publicité trompeuse lorsqu'elle n'a pas encore été portée à la connaissance du public, mais que sa publication est imminente,

même en l'absence de preuve d'une perte ou d'un préjudice réel, ou d'une intention ou négligence de la part de l'annonceur.

3. Les États membres prévoient que les mesures visées au paragraphe 2 peuvent être prises dans le cadre d'une procédure accélérée avec effet provisoire ou définitif.

Il appartient à chaque État membre de déterminer laquelle des deux options prévues au premier alinéa sera retenue.

4. Les États membres peuvent conférer aux tribunaux ou aux organes administratifs des compétences les habilitant, en vue d'éliminer les effets persistants d'une publicité trompeuse dont la cessation a été ordonnée par une décision définitive:

- à exiger la publication de cette décision en tout ou en partie et dans la forme qu'ils jugent adéquate,
- à exiger, en outre, la publication d'un communiqué rectificatif.

5. Les paragraphes 1 à 4 n'excluent pas le contrôle volontaire de la publicité faite à l'égard des médicaments par des organismes d'autoréglementation et le recours à de tels organismes, s'il existe des procédures devant de tels organismes en plus des procédures juridictionnelles ou administratives visées au paragraphe 1.

Article 98

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché établit au sein de son entreprise un service scientifique chargé de l'information relative aux médicaments qu'il met sur le marché.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- tient à la disposition des autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique ou leur communique un exemplaire de toute publicité émise par son entreprise, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de première diffusion,

- s'assure que la publicité pharmaceutique faite par son entreprise est conforme aux prescriptions du présent titre,

- vérifie que les délégués médicaux employés par son entreprise sont formés de façon adéquate et respectent les obligations qui leur incombent en vertu de l'article 93, paragraphes 2 et 3,

- fournit aux autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique l'information et l'assistance que ceux-ci requièrent dans l'exercice de leurs compétences,

- veille à ce que les décisions prises par les autorités ou organes chargés du contrôle de la publicité pharmaceutique soient immédiatement et complètement respectées.

Article 99

Les États membres prennent les mesures appropriées pour assurer l'application des dispositions du présent titre et notamment déterminent les sanctions à appliquer en cas d'infraction aux dispositions adoptées en exécution du présent titre.

Article 100

La publicité faite à l'égard des médicaments homéopathiques visés à l'article 13, paragraphe 2, et à l'article 14, paragraphe 1, est soumise aux dispositions du présent titre à l'exception de l'article 87, paragraphe 1.

Toutefois, seules les informations visées à l'article 69, paragraphe 1, peuvent être utilisées dans la publicité faite à l'égard de ces médicaments.

En outre, chaque État membre peut interdire sur son territoire toute publicité faite à l'égard des médicaments homéopathiques visés à l'article 13, paragraphe 2, et à l'article 14, paragraphe 1.

TITRE IX

PHARMACOVIGILANCE

Article 101

Les États membres prennent toutes mesures appropriées pour encourager les médecins et les autres professionnels de la santé à notifier les effets indésirables présumés à l'autorité compétente.

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

Article 102

Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'emploi, les États membres établissent un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment de leurs effets indésirables sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations.

Ces informations doivent être mises en rapport avec les données concernant la consommation des médicaments.

Ce système tient compte également de toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Article 103

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 l'entreprise et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au moins dans un endroit précis;
- b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 104, dans la forme exigée par ces autorités, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, 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, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament concerné;
- d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation.

Article 104

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 dans 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 ayant été portée à son attention par un professionnel de la santé et de la notifier immédiatement à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, et au plus tard dans les quinze jours civils suivant la réception de l'information.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les 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 leur communication.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu, survenu sur le territoire d'un pays tiers et ayant été porté à son attention par un professionnel de la santé, soit immédiatement notifiée conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, de sorte que l'agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé en soient informées, au plus tard dans les quinze jours civils suivant la réception de l'information.

5. Dans le cas des médicaments relevant de la directive 87/22/CEE ou qui ont bénéficié de procédures de reconnaissance mutuelle prévues par les articles 17 et 18 de la présente directive ou de l'article 28, paragraphe 4, de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues par les articles 32, 33 et 34 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également garantir que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté, soit communiquée de manière à être accessible pour l'État membre de référence selon un format et une périodicité à convenir avec l'État membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'État membre de référence.

6. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, les notifications de tout effet indésirable sont soumises à l'autorité compétente sous la forme d'un rapport périodique actualisé de 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 de sécurité sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation. Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques que présente le médicament.

7. 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(23).

Article 105

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 de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté, dans le but de permettre aux autorités compétentes de partager simultanément l'information.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés, survenus sur leur territoire, sont mises immédiatement à la disposition de l'agence et des autres États membres, et au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

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

Article 106

1. Pour faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance dans la Communauté, la Commission, après consultation de l'agence, des États membres et des parties intéressées, élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables, y compris sur les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations de pharmacovigilance selon les modalités adoptées à l'échelon international, et publie un document faisant référence à une terminologie médicale acceptée 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 figurant à l'article 1er, points 11 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 107

1. Quand, à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, 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, à condition que l'agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

Article 108

Toute modification, qui peut être nécessaire pour mettre à jour les dispositions des articles 101 à 107 afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques, est adoptée conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

TITRE X

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG ET DU PLASMA HUMAINS

Article 109

1. En ce qui concerne l'utilisation du sang ou du plasma humains en tant que matière première pour la fabrication des médicaments, les États membres prennent les mesures nécessaires pour éviter la transmission de maladies infectieuses. Dans la mesure où cela est couvert par les modifications prévues à l'article 121, paragraphe 1, outre l'application de monographies de la Pharmacopée européenne concernant le sang et le plasma, ces mesures comprennent celles recommandées par le Conseil de l'Europe et l'Organisation mondiale de la santé, notamment en matière de sélection et de contrôle des donneurs de sang et de plasma.

2. Les États membres prennent toutes mesures utiles pour que les donneurs et les centres de prélèvement du sang et du plasma humains soient toujours clairement identifiables.

3. Toutes les garanties de sécurité visées aux paragraphes 1 et 2 doivent également être assurées par les importateurs de sang et de plasma humains en provenance des pays tiers.

Article 110

Les États membres prennent toutes mesures utiles pour promouvoir l'autosuffisance de la Communauté en sang et plasma humains. À cette fin, ils encouragent les dons de sang ou de plasma volontaires et non rémunérés et prennent toutes mesures utiles pour le développement de la production et de l'utilisation des produits dérivés du sang ou du plasma humains provenant de dons volontaires et non rémunérés. Ils notifient à la Commission les mesures prises.

TITRE XI

SURVEILLANCE ET SANCTIONS

Article 111

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

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente 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 20;
 - 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 21 mai 1975, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de préparation.
2. Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication utilisés dans la fabrication de médicaments immunologiques soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots.

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 de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant soumis à l'inspection.

Article 112

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 de l'exécution des contrôles effectués sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication selon les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché visées à l'article 8, paragraphe 3, point h).

Article 113

En vue de l'application de l'article 112, les États membres peuvent exiger que les fabricants de médicaments immunologiques ou de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soumettent à une autorité compétente une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 51.

Article 114

1. Lorsqu'il l'estime nécessaire dans l'intérêt de la santé publique, un État membre peut exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- d'un vaccin vivant,
- d'un médicament immunologique utilisé pour l'immunisation primaire de jeunes enfants ou d'autres groupes à risque,
- d'un médicament immunologique utilisé dans des programmes d'immunisation relevant de la santé publique,

- d'un médicament immunologique nouveau ou fabriqué à l'aide des techniques nouvelles ou modifiées, ou présentant un caractère de nouveauté pour un fabricant déterminé, ceci pendant une période transitoire normalement fixée dans l'autorisation de mise sur le marché,

soumette au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire destiné à cet effet des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation, à moins que, dans le cas d'un lot fabriqué dans un autre État membre, l'autorité compétente de cet État membre n'ait déjà examiné le lot en question et ne l'ait déclaré conforme aux spécifications approuvées. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours à compter de la réception des échantillons.

2. Lorsque dans l'intérêt de la santé publique, la législation d'un État membre le prévoit, les autorités compétentes peuvent exiger que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humains soumette au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation, à moins que les autorités compétentes d'un autre État membre n'aient déjà examiné le lot en question et ne l'aient déclaré conforme aux spécifications approuvées. Les États membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours à compter de la réception des échantillons.

Article 115

Les États membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication et de purification utilisés pour la préparation de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir, dans la mesure où l'état de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique. À cette fin, le fabricant doit informer les autorités compétentes de la méthode qu'il utilise pour réduire ou éliminer les virus pathogènes susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les autorités compétentes peuvent soumettre au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons du produit en vrac et/ou du médicament lors de l'examen de la demande prévu à l'article 19 ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 116

Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est établi que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu que les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 8, de l'article 10, paragraphe 1, et de l'article 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, ou lorsque les contrôles visés à l'article 112 n'ont pas été effectués.

Article 117

1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsque:

a) il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,

ou

b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut,

ou

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

ou

d) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication 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.

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.

Article 118

1. L'autorité compétente 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 41 n'est plus respectée.

2. L'autorité compétente, outre les mesures prévues à l'article 117, peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de médicaments 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 en cas de non-respect des articles 42, 46, 51 et 112.

Article 119

Les dispositions du présent titre sont applicables aux médicaments homéopathiques, sous réserve des dispositions de l'article 14, paragraphe 3.

TITRE XII

COMITÉ PERMANENT

Article 120

Les modifications qui sont nécessaires pour adapter l'annexe I aux progrès scientifiques et techniques sont arrêtées conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

Article 121

1. La Commission est assistée par un comité permanent des médicaments à usage humain pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments (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.

TITRE XIII

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article 122

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées 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 111, 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 et peut demander des informations supplémentaires. Les États membres concernés s'efforcent de parvenir à un accord. Si nécessaire, en cas de divergences de vues graves, la Commission est informée par l'un des États membres concernés.

Article 123

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

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 du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du 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 susceptibles d'affecter la protection de la santé publique dans des pays tiers soit communiquée sans délai à l'Organisation mondiale de la santé avec copie à l'agence.

4. La Commission publie chaque année une liste des médicaments interdits dans la Communauté.

Article 124

Les États membres se communiquent mutuellement toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité et l'innocuité des médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté, notamment celles mentionnées aux articles 122 et 123.

Article 125

Toute décision des autorités compétentes des États membres visée dans la présente directive 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 126

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de médicaments en provenance de pays tiers, d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'un médicament ne peut être prise que pour des raisons

énumérées aux articles 117 et 118.

Article 127

1. À la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités d'un pays tiers importateur, les États membres certifient qu'un fabricant de médicaments 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 destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé conformément à l'article 21.

2. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes pour établir le certificat visé au paragraphe 1 une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

TITRE XIV

DISPOSITIONS FINALES

Article 128

Les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE et 92/73/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 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.

Article 129

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au Journal officiel des Communautés européennes.

Article 130

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 368 du 20.12.1999, p. 3.

(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 22 du 9.2.1965, p. 369/65. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).

(4) JO L 147 du 9.6.1975, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 1999/83/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 9).

(5) JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2000/38/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 28).

(6) JO L 142 du 25.5.1989, p. 14.

(7) JO L 142 du 25.5.1989, p. 16.

(8) JO L 181 du 28.6.1989, p. 44.

(9) JO L 113 du 30.4.1992, p. 1.

(10) JO L 113 du 30.4.1992, p. 5.

(11) JO L 113 du 30.4.1992, p. 8.

(12) JO L 113 du 30.4.1992, p. 13.

(13) JO L 297 du 13.10.1992, p. 8.

- (14) 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).
- (15) JO L 265 du 5.10.1984, p. 1. Directive abrogée avec effet au 13.5.2000 par la directive 97/43/Euratom (JO L 180 du 9.7.1997, p. 22).
- (16) JO L 246 du 17.9.1980, p. 1. Directive modifiée par la directive 84/467/Euratom (JO L 265 du 5.10.1984, p. 4), abrogée avec effet au 13.5.2000 par la directive 96/29/Euratom (JO L 314 du 4.12.1996, p. 20).
- (17) JO L 250 du 19.9.1984, p. 17. Directive modifiée par la directive 97/55/CE (JO L 290 du 23.10.1997, p. 18).
- (18) JO L 298 du 17.10.1989, p. 23. Directive modifiée par la directive 97/36/CE (JO L 202 du 30.7.1997, p. 60).
- (19) JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.
- (20) JO L 207 du 30.7.1986, p. 1.
- (21) 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).
- (22) JO L 187 du 9.6.1975, p. 23.
- (23) 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, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1, sont présentés en quatre parties, conformément aux prescriptions de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 2: Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne.

Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent compte des notes explicatives communautaires relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments publiées par la Commission dans: La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 3 et ses suppléments: Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain.

Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmaco-toxicologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament. En outre, afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier, toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original et tous les rapports de pharmacovigilance sont transmis aux autorités compétentes.

La présente annexe contient des sections à caractère général, dont les dispositions s'appliquent à toutes les catégories de médicaments, auxquelles s'ajoutent des sections définissant les dispositions spéciales supplémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les dispositions spéciales supplémentaires relatives aux médicaments biologiques s'appliquent également aux médicaments obtenus à l'aide des procédés mentionnés à la partie A et au premier tiret de la partie B de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93.

Les États membres veillent à ce que les essais sur les animaux soient exécutés 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).

PREMIÈRE PARTIE

RÉSUMÉ DU DOSSIER

A. Renseignements d'ordre administratif

Le médicament faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et le nom de la ou des substances actives ainsi que par la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

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 de 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 copie de l'autorisation de fabriquer définie à l'article 40, ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, copie de tous les résumés des caractéristiques du produit selon l'article 11 tels qu'approuvés par les États membres et la liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée.

B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit conformément à l'article 11.

En outre, le demandeur fournit des échantillons ou des maquettes de l'emballage, des étiquettes et des notices pour le médicament en question.

C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 12, paragraphe 2, des rapports d'experts doivent être présentés respectivement sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique, la documentation pharmaco-toxicologique et la documentation clinique.

Le rapport d'expert doit consister en une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais faits sur l'animal et sur l'homme et doit mettre en évidence toutes les données pertinentes pour cette évaluation. Il doit être rédigé de manière telle que le lecteur comprenne clairement les propriétés, la qualité, les méthodes de contrôle et les spécifications proposées, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du médicament.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert; y sont joints, chaque fois que possible, des tableaux ou des graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises à l'information contenue 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 CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS

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 sont fournis.

La ou les procédures 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 fabrication. Pour des procédures d'analyse figurant dans la Pharmacopée européenne ou 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 8, paragraphe 3, point c), sont présentés conformément aux prescriptions suivantes:

1. Composition qualitative

1.1. 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, émulsionnants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, enveloppes de capsules rectales, etc.

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.

1.2. Dans une trousse radiopharmaceutique, dont le marquage radioactif se fait après livraison par le fabricant, la substance active s'entend comme la partie de la formulation qui est destinée à porter ou à être liée avec le radionucléide. Des renseignements relatifs à l'origine du radionucléide sont donnés. De plus, tout composant indispensable au marquage est décrit.

Pour un générateur, les radionucléides père et fils sont à considérer comme des substances actives.

2. Par "termes usuels" destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 8, 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, la 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 dans 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 contenue dans le nombre de gouttes correspondant à un millilitre ou un gramme de préparation,

- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.

3.2. Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont désignées quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans un des États membres de la Communauté européenne, 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.

3.4. Pour les allergènes, la composition quantitative est exprimée en unités d'activité biologique sauf pour les allergènes bien définis dont la concentration peut être exprimée en masse par unité de volume.

3.5. L'obligation d'exprimer le contenu en substance(s) active(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée et si nécessaire à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

4. Développement galénique

4.1. 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.

4.2. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les puretés chimique et radiochimique ainsi que leur relation avec la biodistribution doivent être fournies.

B. Description du mode de fabrication

1. La description du mode de fabrication, jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 8, 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 la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,

- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,

- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini,

- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication 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.

2. Pour les trousse radiopharmaceutiques, la description du mode de fabrication comprendra à la fois les renseignements complets de la fabrication de la trousse et l'indication des opérations à effectuer pour préparer extemporanément le médicament radioactif.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires impliquées seront explicitées.

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 visées et pour lesquelles les monographies ne permettent donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriquée par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions 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 producteur 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, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, points h) et i), et de l'article 10, 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 composants 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 de l'article 8, paragraphe 3, point h). 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.

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 dans 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 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 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 du produit 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, animale ou humaine, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou 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 ou humaine sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;
- g) pour les radionucléides, la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués;
- h) 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. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier 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 en solution.

2. Les dispositions du présent point s'appliquent aux médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Pour l'application du présent point, il faut entendre par "matière première" toute substance utilisée dans la fabrication du médicament; cela comprend tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés à la section A, point 1, ainsi que les matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine animale ou végétale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, et les constructions cellulaires issues de la biotechnologie. 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 sérum ou de plasma 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 les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation; cela doit être validé.

2.3. Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies; pour les sérums, des mélanges définis de matière première sont utilisés.

Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être mises en évidence sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation doivent également être démontrées au niveau de la production.

2.4. Pour les allergènes, les spécifications et les méthodes de contrôle des matières de départ sont décrites de la façon la plus détaillée possible. La description comprend les renseignements sur la collecte, le prétraitement et la conservation.

2.5. Pour les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et la conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés.

Des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation.

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

Le demandeur doit démontrer que le médicament est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments et leurs mises à jour, qui sont publiées par la Commission dans le volume 3 de la publication La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

E. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, points h) et i), et de l'article 10, 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 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.

2. Pour les médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices pour tous les contrôles en cours de fabrication qui ne sont pas spécifiés dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un État membre.

Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'efficacité du procédé d'inactivation ou de détoxification est vérifiée au cours de chaque cycle de production, à moins que cette vérification implique un essai pour lequel la disponibilité d'animaux sensibles est restreinte. Dans ce cas, l'essai est réalisé jusqu'à ce que la constance de la production et la corrélation avec des procédés appropriés de contrôle en cours de fabrication aient été établies; cet essai peut être ensuite compensé par des procédés de contrôle appropriés en cours de fabrication.

3. Les allergènes modifiés ou adsorbés sont caractérisés qualitativement et quantitativement à un stade intermédiaire, mais le plus tard possible dans le 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 8, paragraphe 3, points h) et i), et de l'article 10, 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 de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée d'un État membre, sur les formes pharmaceutiques, les immunosérums, les vaccins et les préparations radiopharmaceutiques sont applicables aux produits qui y sont définis. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la Pharmacopée européenne, ou, à défaut, dans la pharmacopée d'un

État membre, les procédures et critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

Si des procédures d'analyse et des limites autres que celles mentionnées dans les monographies de la Pharmacopée européenne, ou, à défaut, dans la pharmacopée nationale d'un État membre, sont mises en oeuvre, il faut démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de qualité de cette pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée, s'il était testé conformément à ces monographies.

1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des 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 dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale des États membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération, 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, 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 vivo ou in vitro 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 qu'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 susceptibles 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

1. 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 pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

2. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un État membre, les procédures et les critères

d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, la pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne peuvent pas excéder $\pm 10\%$.

Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais sur les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats des générateurs, les résultats d'essais sur les radionucléides parents et sur les autres composants du générateur sont fournis.

Pour les trousseaux, les spécifications du produit fini comprennent des essais de performance des produits après radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarqué sont inclus. Tout matériel essentiel pour le radiomarquage est identifié et testé.

G. Essais de stabilité

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, points g) et h), 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.

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 l'usage interne.

2. Lorsqu'il n'est pas possible pour les médicaments biologiques, tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, de réaliser l'essai de stabilité sur le produit fini, des essais indicatifs de la stabilité peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication. En outre, il faut évaluer la stabilité du produit fini à l'aide d'autres essais.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'information sur la stabilité doit être fournie pour les générateurs de radionucléides, les trousseaux de radionucléides et les produits radiomarqués. La stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

I. Introduction

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i), et de l'article 10, paragraphe 1, sont présentés conformément aux prescriptions ci-dessous.

Les États membres veillent à ce que les essais de sécurité soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE(4) et 88/320/CEE du Conseil(5).

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence:

- a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique;
- b) ses propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. 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.

2. Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions et de l'absorption éventuelle à travers d'autres surfaces. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations répétées par voie générale, les essais de toxicité foetale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité foetale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être réalisés avec un soin particulier et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au chapitre II, section E, de la présente partie.

3. Pour les médicaments biologiques tels que les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants:

- les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence,

- l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryo/foetale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substances actives sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

4. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, cela est une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapeutique, c'est la propriété recherchée. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée.

5. Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

6. Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours du stockage, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

II. RÉALISATION DES ESSAIS

A. Toxicité

1. Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude.

Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée (toxicité "subaiguë" et toxicité "chronique")

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 des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves: l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes - par excès ou par défaut - de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en oeuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

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 le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais chroniques à long terme 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.

B. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice devra être contrôlée de manière adéquate.

C. Toxicité embryo/foetale et toxicité périnatale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

En règle générale, des essais de toxicité embryo/foetale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui chez l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. Pouvoir mutagène

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

E. Pouvoir cancérogène

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancérogènes, sont habituellement exigées:

- a) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes;
- b) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes;
- c) pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogenèse.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des médicaments susceptibles d'être régulièrement administrés au cours d'une période substantielle de la vie du patient.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

F. Pharmacodynamie

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, et autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets indésirables. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets indésirables se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit 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 doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution, la biotransformation et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

H. Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (substances actives et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physico-chimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

I. Usage médical bien établi

Aux fins de démontrer, en vertu de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), que les composants d'un médicament ont un usage bien établi avec un niveau de sécurité acceptable, les règles particulières suivantes seront utilisées:

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la

substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de la Communauté.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de précommercialisation et de postcommercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'existence d'un niveau de sécurité acceptable est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.

e) L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

QUATRIÈME PARTIE

DOCUMENTATION CLINIQUE

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i), et de l'article 10, paragraphe 1, sont donnés conformément aux prescriptions suivantes:

On entend par essai clinique tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires, malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

A. Exigences générales

Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point i), et de l'article 10, paragraphe 1, doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

Les essais cliniques doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la troisième partie de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, le demandeur doit lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; sur demande, les rapports pharmacologique et toxicologique complets doivent être fournis. Pour les matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en oeuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

B. Conduite des essais

1. Bonnes pratiques cliniques

1.1. Toutes les phases des essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, doivent être planifiées et mises en oeuvre et faire l'objet de rapports conformément aux bonnes pratiques cliniques.

1.2. Tous les essais cliniques sont réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki. En principe, le consentement éclairé doit être donné librement par chaque sujet participant à un essai clinique et consigné.

Le protocole d'essai (y compris sa conception du point de vue statistique), les techniques mises en oeuvre et la documentation sont soumises par le promoteur et/ou l'investigateur pour avis au comité d'éthique approprié. Les essais ne peuvent commencer avant que ce comité n'ait émis son avis par écrit.

1.3. Dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de formaliser a priori et par écrit l'organisation, la conduite, le recueil des données, les documents et les procédures de vérification.

1.4. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser des radionucléides à des fins médicales.

2. Archivage

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament prend les mesures nécessaires à l'archivage de la documentation:

- a) l'investigateur conserve une liste des codes d'identification des patients pendant au moins quinze ans après l'achèvement ou l'interruption de l'essai;
- b) les dossiers des malades et les autres données de base sont conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation le permettent;
- c) le promoteur ou autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cela comprendra:
 - le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et le placebo,
 - les procédures opératoires standard,
 - tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en oeuvre,
 - la brochure de l'investigateur,
 - le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,
 - le rapport final,
 - le ou les certificats d'audit, si disponibles;
- d) le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

C. Présentation des résultats

1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié,
- le ou les certificats d'audit, si disponibles,
- la liste des investigateurs; chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres, activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé; il présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,
- le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou, à défaut, par l'investigateur principal.

2. Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Cependant, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

3. Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai, en indiquant:

- a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe;
- b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;
- c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle:
 - n'a été soumis à aucune thérapeutique,
 - a reçu un placebo,
 - a reçu un médicament à effet connu,
 - a reçu un traitement autre que médicamenteux;
- e) la fréquence des effets indésirables constatés;
- f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

- g) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats en fonction de ces paramètres;
- h) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.
4. L'investigateur doit, dans ses conclusions de l'essai, se prononcer sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'efficacité du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal doit, dans ses conclusions, se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.
5. En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur:
- a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage;
 - b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément;
 - c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;
 - d) les décès qui ont lieu pendant l'essai ou la période de suivi.
6. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à l'innocuité et à l'efficacité.
7. Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées et sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

D. Pharmacologie clinique

1. Pharmacodynamique

L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée, y compris:

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,
- la justification de la posologie et des conditions d'administration,
- le mode d'action, si possible.

Les actions pharmacodynamiques non corrélées à l'efficacité doivent être décrites.

La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

2. Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites:

- absorption (vitesse et intensité),
- distribution,
- métabolisme,
- excrétion.

Il faut décrire les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, notamment pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

3. Interactions

Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

S'il existe des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques entre la substance et d'autres médicaments ou des substances comme l'alcool, la caféine, le tabac ou la nicotine, susceptibles d'être pris simultanément, ou si de telles interactions sont vraisemblables, elles doivent être décrites et discutées, en particulier sous l'angle de la pertinence clinique et de la relation avec l'énoncé concernant les interactions médicamenteuses dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 11, point 5.6.

E. Biodisponibilité/bioéquivalence

L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, par exemple lorsque la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ou que les essais précédents ont fait apparaître des

anomalies pouvant être en relation avec des propriétés pharmacodynamiques, par exemple une absorption variable.

En outre, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, point a).

F. Efficacité et sécurité cliniques

1. D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés et, si possible, randomisés; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe contrôle peut varier selon les cas; ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

Dans la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, il faut prendre des mesures pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double insu.

2. Le protocole de l'essai doit comporter la description détaillée des méthodes statistiques mises en oeuvre, le nombre de patients participant à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, notamment les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

3. Des déclarations cliniques sur l'efficacité et sur l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées scientifiquement, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

4. La valeur des renseignements concernant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs investigateurs compétents et indépendants.

5. Pour les vaccins et sérums, l'état immunologique et l'âge de la population participant à l'essai et l'épidémiologie locale sont d'une importance capitale; ils doivent être suivis durant l'essai et décrits en détail.

Pour les vaccins vivants atténués, les essais cliniques doivent être planifiés de manière à mettre en évidence une transmission potentielle de l'agent immunisant de personnes vaccinées à des personnes non vaccinées. Si la transmission est possible, la stabilité génotypique et phénotypique de l'agent immunisant doit être étudiée.

Pour les vaccins et les allergènes, le suivi comprend des essais immunologiques appropriés, et le cas échéant, des titrages d'anticorps.

6. La pertinence des différents essais pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doivent être discutées dans le rapport d'expert.

7. Les événements indésirables, y compris les mesures de biologie clinique anormales, doivent être présentés séparément pour chaque sujet et seront discutés, notamment:

- de manière globale,

et

- en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité des effets.

8. Une évaluation critique de la sécurité relative, compte tenu des effets indésirables, doit être effectuée à propos:

- de l'affection traitée,

- des autres démarches thérapeutiques,

- des caractéristiques particulières des sous-groupes de patients,

- des données précliniques de toxicologie et de pharmacologie.

9. Des recommandations doivent être faites quant aux conditions d'utilisation, dans le but de diminuer l'incidence des effets indésirables.

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

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que:

- les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets,

ou

- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets,

ou

- des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes:

- a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice-risque;
- b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée;
- c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

H. Expérience après mise sur le marché

1. Si le médicament est déjà autorisé dans d'autres pays, les informations sur les effets indésirables du médicament en question et de médicaments contenant la ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays. Des informations provenant d'études à l'échelle mondiale relatives à l'innocuité du médicament sont également fournies.

Dans ce contexte, un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux doses utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

2. Dans le cas de vaccins déjà autorisés dans d'autres pays, des informations sur le suivi de sujets vaccinés sont fournies lorsque celles-ci sont disponibles, afin que soit évaluée l'incidence de l'affection en question, en comparaison avec un groupe de personnes non vaccinées.

3. Pour les allergènes, la réaction en période d'exposition accrue à l'antigène doit être décrite.

I. Usage médical bien établi

Aux fins de démontrer, en vertu de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), que les composants d'un médicament ont un usage bien établi avec une efficacité reconnue, les règles particulières suivantes seront utilisées:

- a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de la Communauté.
- b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'efficacité; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de précommercialisation et de postcommercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.
- c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.
- d) Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.
- e) L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

(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 demander également les valeurs pK/pH si elles estiment ces informations indispensables.

(4) JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.

(5) JO L 145 du 11.6.1988, p. 35. Directive modifiée par la directive 90/18/CEE de la Commission (JO L 11 du 13.1.1990, p. 37).

ANNEXE II

PARTIE A

Directives abrogées, avec leurs modifications successives (visées à l'article 128)

Directive 65/65/CEE du Conseil (JO 22 du 9.2.1965, p. 369/65)

Directive 66/454/CEE du Conseil (JO L 144 du 5.8.1966, p. 2658/66)
Directive 75/319/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13)
Directive 83/570/CEE du Conseil (JO L 332 du 28.11.1983, p. 1)
Directive 87/21/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 36)
Directive 89/341/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 11)
Directive 92/27/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 8)
Directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22)
Directive 75/318/CEE du Conseil (JO L 147 du 9.6.1975, p. 1)
Directive 83/570/CEE du Conseil
Directive 87/19/CEE du Conseil (JO L 15 du 17.1.1987, p. 31)
Directive 89/341/CEE du Conseil
Directive 91/507/CEE de la Commission (JO L 270 du 26.9.1991, p. 32)
Directive 93/39/CEE du Conseil
Directive 1999/82/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 7)
Directive 1999/83/CE de la Commission (JO L 243 du 15.9.1999, p. 9)
Directive 75/319/CEE du Conseil
Directive 78/420/CEE du Conseil (JO L 123 du 11.5.1978, p. 26)
Directive 83/570/CEE du Conseil
Directive 89/341/CEE du Conseil
Directive 92/27/CEE du Conseil
Directive 93/39/CEE du Conseil
Directive 2000/38/CE de la Commission (JO L 139 du 10.6.2000, p. 28)
Directive 89/342/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 14)
Directive 89/343/CEE du Conseil (JO L 142 du 25.5.1989, p. 16)
Directive 89/381/CEE du Conseil (JO L 181 du 28.6.1989, p. 44)
Directive 92/25/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 1)
Directive 92/26/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 5)
Directive 92/27/CEE du Conseil
Directive 92/28/CEE du Conseil (JO L 113 du 30.4.1992, p. 13)
Directive 92/73/CEE du Conseil (JO L 297 du 13.10.1992, p. 8)

PARTIE B

Liste des délais de transposition en droit national (visés à l'article 128)

>TABLE>

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

>TABLE>