

LIGNE DIRECTRICE SUR LA SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES PRODUITS IMMUNOLOGIQUES VETERINAIRES

Numéro de Version	A
Projet convenu par le staff technique de la DICVA	Le 27 mars 2026
Projet révisé par les experts	13 au 16 juillet 2026
Date de validation	17 juillet 2026
Date de révision	
Code ABREVPA	ABREVPA 01IM
Entre en vigueur	Le 28. 07. 2026

Tables des matières

Tables des matières	2
ABREVIATIONS	5
REMERCIEMENTS.....	7
AVANT-PROPOS	8
INTRODUCTION	9
MODULE 1 : INFORMATIONS ADMINISTRATIVES.....	12
1.1 Table des matières complète pour tous les modules	12
1.2 Lettre de motivation	12
1.3 Autorisation de fabrication et de commercialisation	12
1.4 Information sur la demande.....	12
1.4.1. Langue.....	12
1.4.2 Formulaire de demande.....	12
1.5 Informations sur le produit et étiquetage	13
1.5.1 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).....	13
1.5.2 Étiquetage du produit.....	13
1.5.3 Notice.....	13
1.5.4 Échantillons	13
1.5.5 Échantillons du produit fini	13
1.6 Liste des pays où le produit a été enregistré et résumé des conditions d'enregistrement.	13
1.7 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	14
MODULE 2 : VUE D'ENSEMBLE ET RÉSUMÉS.....	15
2.1 Table des matières du module 2.....	15
2.2 Introduction au DTC	15
2.3 Résumé Global de la Qualité (RGQ)	15
2.3. S. Substance immunologique vétérinaire (nom, fabricant)	15
2.3. S.1 Informations générales (nom, fabricant)	15
2.3. S.2 Fabricant (nom, adresse physique)	15
2.3. S. 3 Précautions contre la contamination.....	15
2.3. S.4 Contrôle de la substance immunogène.....	16

2.3. S.5 Système de fermeture du récipient.....	16
2.3. S.6 Stabilité	16
2.3. P Produit immunologique vétérinaire (nom, fabricant)	16
2.3. P.1 Composition qualitative et quantitative.....	16
2.3. P.2 Fabricant (nom, adresse physique)	16
2.3. P. 3. Précautions contre la contamination	16
2.3. P.4 Essais de contrôle du produit fini.....	16
2.3. P.5 Système de fermeture du récipient.....	17
2.3. P.6 Stabilité.....	17

MODULE 3 : INFORMATIONS SUR LA QUALITÉ 18

3.1. Table des matières de la partie sur la qualité	18
3.2. Données sur le corps du produit	18
3.2. S. Substance(s) immunogène(s).....	18
3.2. S.1. Informations générales	18
3.2. S.2. Procédé de fabrication de la (des) substance(s) immunogène(s).....	19
3.2. S.3. Contenant d'antigène en vrac et système de fermeture.....	26
3.2. S.4. Stabilité de la substance immunogène.....	26
3.2. P produit immunologique vétérinaire (PIV).....	27
3.2. P.1 Description et composition du PIV	27
3.2. P.2 Méthode de fabrication	28
3.2. P.3 Procédé de fabrication.....	28
3.2. P.4 Contrôle des matières premières.....	28
3.2. P.5 Minimisation du risque d'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible)	32
3.2. P.6 Préparation des milieux	32
3.2. P.7 Essais de contrôle en cours de fabrication.....	32
3.2. P. 8 Validation du processus	33
3.2. P.9 Essais de contrôle sur le produit fini.....	33
3.2. P.10 Description du système d'identification des lots	34
3.2. P.11 Cohérence d'un lot à l'autre	34
3.2. P.12 Récipients	35
3.2. P. 13 Stabilité du produit final.....	35
3.2. P.13.2 Durée de conservation en cours d'utilisation	36
3.3. D. Fabrication et contrôles des diluants de reconstitution	37
3.3. D.1. Données qualitatives et quantitatives	38

MODULE 4 : SECURITE	39
4.1 Table des matières du module 4.....	39
4.2 Rapport d'études.....	39
4.2.1 Essais de laboratoire	39
4.2.1.2 Etudes de toxicité par surdosage	39
4.2.1.3 Études de toxicité à doses répétées	40
4.2.1.4 Autres études d'innocuité (pour les vaccins vivants atténués)	40
4.2.2. Sécurité sur le terrain	40
4.2.3 Autres questions de sécurité à prendre en considération	41
4.2.3.1 Sécurité pour l'utilisateur.....	41
4.2.3.2 Sécurité pour l'environnement	41
4.2.3.3 Sécurité des résidus.....	41
4.2.3.4 Interactions.....	41
MODULE 5 : EFFICACITÉ.....	42
5.1 Table des matières du module	42
5.2. Rapports d'études d'efficacité	42
5.2.1 Efficacité au laboratoire	42
5.2.1.1 Études cliniques contrôlées sur l'efficacité (études sur les produits immunologiques vétérinaires).....	42
5.2.1.2 Études de compatibilité	42
5.2.2 Efficacité sur le terrain.....	43
ANNEXES	44
ANNEXE I : FORMULAIRE DE DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE PRODUIT(S) IMMUNOLOGIQUE(S) VÉTÉRINAIRE(S).....	44
ANNEXE II : RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT	51
ANNEXE III : ÉTIQUETAGE DES CONTENEURS	57
ANNEXE IV : NOTICE	58
ANNEXE V : RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (RGQ)	64

ABREVIATIONS

ABREVPA : Autorité Burundaise de Régulation des Produits Vétérinaires, des pesticides et des Aliments

ADNr : ADN ribosomal (acide désoxyribonucléique) ; peut également désigner l'ADN recombinant, c'est-à-dire l'ADN construit artificiellement par insertion d'ADN étranger dans l'ADN d'un organisme approprié, de sorte que cet ADN étranger soit répliqué avec l'ADN hôte.

AEEM : Agence européenne d'évaluation des médicaments (désormais connue sous le nom d'EMA).

AEM : Agence européenne des médicaments

BCS : Banque de cellules souches

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BST : Banque de Souche de Travail

CATC : Code anatomique, thérapeutique et chimique

CPP : Certificat de produit Pharmaceutique

CRF : Code de Régulations Fédérale, Titre 9, Animaux et produits d'origine animale

DCI : Dénomination commune internationale

DICVA : Direction de l'Inspection et de Contrôle de la qualité des produits vétérinaires et des Aliments d'origine animale.

DT : Document Technique Commun

EIV : Effet indésirable suivant une vaccination

EST : Encéphalopathie Spongiforme Transmissible

FISA : Fédération internationale de la santé animale

GTI : Groupe de travail immunologique, un sous-groupe du CVMP au sein de l'UE

OGM : Organisme génétiquement modifié

OIE : Office international des épizooties

OMS : Organisation mondiale de la Santé

P.B : Pharmacopée britannique

PEP : Premier Entré, Premier Sorti

PEU : Pharmacopée des États-Unis

Ph. Eur : Pharmacopée européenne

PIV : Produit immunologique vétérinaire

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGQ : Résumé Global de la Qualité

SCM : Souche de Cellule Mère

SCS : Semence de cellules souches



REMERCIEMENTS

Il s'agit de la première version des Lignes directrices relatives à la soumission des documents pour l'enregistrement des produits immunologiques vétérinaires, publiées par l'ABREVPA. Cette version a été élaborée en 2025 et intitulée "Lignes directrices relatives à la soumission des documents d'enregistrement des produits immunologiques vétérinaires"

Ces lignes directrices ont été rédigées et finalisées par une équipe du personnel de l'ABREVPA, à savoir : **Dr. NIYONCUTI Noé**, **Mr. NKURUNZIZA Serge** et **Mr. NSHIMIRIMANA Vital** qui se sont référés sur les lignes directrices d'autres autorités de régulation dans le but d'élaborer les lignes directrices propre pour l'ABREVPA.

Dans l'élaboration de ces lignes directrices, plusieurs experts étaient impliqués dans ce processus et l'équipe était composée par : **Dr. BIMENYIMANA Alain Villard**, **Dr. NDAYISHEMEZE Novence** et **Dr. NIGARURA Gérard**

Je suis vraiment touché par leurs infatigables efforts dans la collecte d'informations pour que les lecteurs puissent interpréter ce qui a été décrit dans ce document.

Plusieurs lignes directrices internationales, notamment les lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires et les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé animale (VICH), ont été mentionnées lors de l'examen. Je remercie encore une fois tous ceux qui ont rendu ces lignes directrices facilement accessibles pour adaptation et/ou adoption.

Les membres du Comité technique d'enregistrement des médicaments vétérinaires sont également reconnus pour leurs contributions scientifiques et réfléchies lors de l'élaboration de ces lignes directrices.

DIRECTEUR GENERAL DE L'ABREVPA,

Ir. MANIRAKIZA Léopold.



AVANT-PROPOS

L'Autorité Burundaise de Régulation des Produits Vétérinaires, des Pesticides et des Aliments (ABREVPA) a été créée par décret N° 100/083 du 18 juillet 2022 avec pour mission de réguler les produits vétérinaires, les pesticides et les aliments en garantissant la qualité, l'innocuité, la sécurité et l'efficacité des produits immunologiques vétérinaires. La première étape pour atteindre cet objectif consiste à effectuer un contrôle préalable à la mise sur le marché, y compris l'évaluation de ces produits, afin de garantir leur conformité aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité avant leur mise sur le marché. Il s'agit d'une exigence fondamentale pour l'autorisation des produits immunologiques vétérinaires au Burundi.

Afin d'assurer la cohérence et l'uniformité des demandes d'enregistrement, l'ABREVPA élabore et publie des directives de demande pour guider les demandeurs sur le contenu et le format des informations minimales requises pour l'enregistrement des produits immunologiques vétérinaires.

Compte tenu de l'élargissement des connaissances sur les médicaments et les thérapies grâce aux progrès de la recherche pharmaceutique, de nouvelles exigences en matière de normes pharmaceutiques doivent être définies. De même, les normes d'obtention de preuves scientifiques sur la qualité, l'innocuité, la sécurité et l'efficacité des produits immunologiques vétérinaires, ainsi que leur présentation à l'autorité nationale de régulation en vue de leur enregistrement, doivent être élaborées pour répondre aux nouvelles exigences. Ces preuves sont recueillies lors du développement du produit immunologique vétérinaire et de sa formulation, puis compilées dans un dossier de demande d'enregistrement du produit immunologique vétérinaire.

La présente ligne directrice a donc été élaborée afin de tenir compte des nouvelles évolutions et de se conformer aux exigences d'autorisation de mise sur le marché. Tous les demandeurs sont encouragés à se familiariser avec cette ligne directrice et à la suivre scrupuleusement lors de la préparation et de la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits immunologiques vétérinaires. Cependant, cette ligne directrice ne vise pas à freiner l'innovation mais fixe des exigences minimales permettant ainsi aux demandeurs de soumettre des données supplémentaires ultérieurement. Le respect de cette ligne directrice garantira la soumission de toutes les informations pertinentes pour faciliter une évaluation et un processus d'approbation efficaces. Elle permettra également d'éviter les demandes de renseignements qui entraînent des retards inutiles dans l'approbation des nouveaux produits immunologiques vétérinaires.

Tous les fabricants désirant commercialiser leurs produits immunologiques vétérinaires au Burundi sont priés de déposer leurs dossiers via leurs représentants techniques locaux et électroniquement sur flash disque et CD après avoir contacté l'ABREVPA via l'adresse e-mail suivant : enregistrement@abrevpa.gov.bi

INTRODUCTION

Le processus national d'enregistrement des produits et dispositifs médicaux vétérinaires exige les conditions pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché des produits immunologiques vétérinaires. Ces conditions sont les suivantes :

- (a) La disponibilité du produit immunologique vétérinaire est dans l'intérêt public ;
- (b) Le produit immunologique vétérinaire est sûr, efficace et de qualité acceptable ;
- (c) Les locaux et les opérations de fabrication sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur, telles que définies dans la réglementation ;
- (d) Le produit immunologique vétérinaire est conforme à toute autre exigence pouvant être prescrite par l'Autorité.

En outre, l'article 39 de l'ordonnance ministérielle portant **modalités pratiques de contrôle et d'enregistrement des produits et dispositifs médicaux vétérinaires au Burundi** stipule qu'aucun produit vétérinaire ne peut être fabriqué, importé, exporté, publié, vendu, distribué ou utilisé au Burundi sans avoir été enregistré.

Cette ligne directrice prescrit les données nécessaires pour démontrer qu'un produit immunologique vétérinaire qui fait l'objet d'un enregistrement est conforme aux exigences de la loi et du règlement susmentionnés. Cette ligne directrice définit les procédures et les exigences relatives à la mise en œuvre de l'enregistrement des produits médicinaux par le biais du Document Technique Commun (DTC).

Le DTC comprend cinq modules :

Module 1 : Informations administratives ;

Module 2 : Résumé global de la qualité ;

Module 3 : Informations détaillée sur la qualité ;

Module 4 : Information sur les rapports des études non cliniques

Module 5 : Information sur les rapports des études cliniques

Cette ligne directrice ne s'applique qu'aux produits immunologiques vétérinaires.

DEFINITION

Substance active (immunogène)

C'est la substance active d'un produit immunologique, par exemple un vaccin, qui est incluse comme (l'un des) antigène(s) de ce produit immunologique formulé.

Antigène

C'est la Substance qui, introduite dans l'organisme, stimule la production d'un anticorps.

Les antigènes comprennent les toxines, les bactéries, les cellules sanguines étrangères et les cellules des organes transplantés.

Lorsqu'un antigène est trop petit pour être reconnu par l'hôte, il peut être lié à un vecteur dans le but d'induire des anticorps. Ces petits antigènes sont appelés haptènes.

Demandeur

C'est une personne ou une société qui soumet une demande d'autorisation de mise sur le marché (enregistrement) ou de licence de vente d'un produit immunologique, une mise à jour ou une modification d'une autorisation de mise sur le marché existant. Une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, le demandeur devient le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ce produit immunologique particulier.

Lot

Quantité définie de matière première, de matériau d'emballage ou de produit traité dans le cadre d'un processus ou d'une série de processus, de sorte que l'on peut s'attendre à ce qu'il soit homogène. Pour achever certaines étapes de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots, qui sont ensuite traités au cours d'un processus ou d'une série de processus, de sorte que chaque sous-lot puisse être considéré comme homogène.

Excipient

Toute substance pharmacologiquement inerte utilisée pour être combinée à une substance active afin d'obtenir la masse, la consistance souhaitée, etc.

Produit fini

Médicament formulé contenant le(s) principe(s) actif(s) et prêt à être administré, soit seul ou après reconstitution avec les diluants appropriés.

Produit vétérinaire immunologique

Médicament vétérinaire ayant un mode d'action immunologique, c'est-à-dire qu'il induit une immunité à la (aux) substance(s) active(s) contenue(s) dans un produit.

Lignée cellulaire mère

Collection d'aliquotes d'une préparation de cellules, destinée à être utilisée dans la préparation d'un produit, distribuée dans des conteneurs en une seule opération et traitée ensemble de manière à assurer l'uniformité et stockée de manière à assurer la stabilité.

Souche mère

Collection d'aliquotes d'une préparation, destinée à être utilisée pour la préparation et l'essai d'un produit, distribuée dans des conteneurs en une seule opération et traitée ensemble de manière à assurer l'uniformité, et traitée et stockée de manière à assurer la stabilité.

Cultures de cellules primaires

Cultures de cellules essentiellement inchangées par rapport à celles des tissus des animaux à partir desquels elles ont été préparées et ne comptant pas plus de cinq passages in vitro pour atteindre le niveau de production depuis la préparation initiale à partir du tissu animal.

Système des lots de souches

Système selon lequel des lots successifs de produits sont préparés à l'aide de la même lignée cellulaire mère.

Souche de travail

Collection d'aliquotes d'une préparation de cellules, destinée à être utilisée dans la préparation et le contrôle d'un produit, composée de cellules d'un niveau de passage intermédiaire entre la lignée de cellulaire mère et celles utilisées pour la production, distribuée dans des récipients en une seule opération et traitée ensemble de manière à assurer l'uniformité, traitée et stockée de manière à assurer la stabilité.

Lot de souche de travail

Collection d'aliquotes d'une préparation consistant en un niveau de passage entre la souche mère et le dernier passage qui forme le produit fini, destinée à être utilisée dans la préparation du produit fini, distribuée dans des conteneurs en une seule opération et traitée ensemble de manière à assurer l'uniformité, traitée et stockée de manière à assurer la stabilité.

Vaccin

Préparation d'un agent pathogène atténué ou tué, tel qu'une bactérie ou un virus, ou d'une partie de la structure de l'agent pathogène, qui stimule les cellules immunitaires pour qu'elles le reconnaissent et l'attaquent, notamment par la production d'anticorps.

MODULE 1 : INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

Le module 1 doit contenir tous les documents administratifs (par exemple, les formulaires de demande et les certifications), l'étiquetage, la correspondance générale et les annexes (évaluations des résidus de médicaments et rapports d'évaluation de la résistance aux antibiotiques), le cas échéant. Les documents doivent être organisés dans l'ordre suivant :

En règle générale, tous les documents du module 1, à l'exception des annexes, peuvent être fournis en un seul volume.

Les produits immunologiques doivent être évalués sur la base du premier entré, premier sorti (PEPS) et le délai d'examen et de communication au demandeur est de 240 jours pour les produits immunologiques vétérinaires importés et de 120 jours pour les produits immunologiques vétérinaires fabriqués localement.

1.1 Table des matières complète pour tous les modules

La table des matières doit indiquer les sections, les sous-sections et les numéros de page correspondants pour l'ensemble de la demande.

1.2 Lettre de motivation

Une lettre de motivation de 500 mots maximum doit être jointe au dossier du produit, indiquant pourquoi le produit doit être enregistré au Burundi. La lettre doit être signée par le demandeur.

1.3 Autorisation de fabrication et de commercialisation

Certificat de produit pharmaceutique (CPP) ou un certificat équivalent délivré par l'autorité compétente du pays d'origine selon le format de l'OMS.

1.4 Information sur la demande

1.4.1. Langue

Toutes les demandes et les documents à l'appui doivent être rédigés en Français.

1.4.2 Formulaire de demande

Une demande d'enregistrement d'un produit immunologique à usage vétérinaire doit être accompagnée d'un formulaire de demande dûment rempli (annexe I)

Le formulaire de demande doit être dûment rempli avec les informations et les pièces jointes pertinentes, daté et signé et porter le cachet approprié

1.5 Informations sur le produit et étiquetage

Fournir la copie d'une notice, étiquette et autres informations destinées à être distribuées avec le produit.

1.5.1 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Toutes les demandes d'enregistrement de produits immunologiques vétérinaires doivent être accompagnées du RCP. Le résumé des caractéristiques du produit n'est pas un document promotionnel. Les déclarations de nature promotionnelle telles que « x est le médicament le plus sûr » ne doivent pas être utilisées dans le RCP.

Le demandeur doit préparer et présenter les informations de prescription selon le contenu et le format indiqués à l'annexe II.

1.5.2 Étiquetage du produit

Le produit doit être étiqueté conformément à l'annexe III de la présente directive.

1.5.3 Notice

Chaque récipient d'un produit immunologique vétérinaire doit être accompagné d'une notice. Le demandeur fournit deux copies de l'information sur papier A4 ainsi que les spécimens tels qu'ils apparaîtront sur le produit commercial.

Le contenu et le format de la notice sont indiqués à l'annexe IV de la présente directive.

1.5.4 Échantillons

Des échantillons, ou à défaut des étiquettes et des cartons, de l'emballage primaire et secondaire du produit, y compris la notice et les accessoires, doivent être soumis.

1.5.5 Échantillons du produit fini

Le nombre d'échantillons dépend de la nature et du type du produit faisant l'objet d'enregistrement. En principe les échantillons doivent être fournis pour permettre une analyse complète et dupliquée de la monographie.

1.6 Liste des pays où le produit a été enregistré et résumé des conditions d'enregistrement.

La liste des pays où le produit est **enregistré** au moment où la demande d'**enregistrement** doit être soumise ou, s'il n'y en a pas, les pays où l'**enregistrement** est en cours doivent être énumérés. Si le produit a été enregistré dans d'autres pays, joindre des copies de certificat d'autorisation de mise sur le marché.

1.7 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Pour tous les produits immunologiques, quel que soit le pays d'origine, toutes les étapes clés de la fabrication et/ou du traitement dans la production des produits immunologiques vétérinaires doivent être réalisées dans des usines qui respectent les normes internationales en matière de BPF.

Pour plus d'information, le demandeur doit se référer à la ligne directrice de l'ABREVPA sur les bonnes pratiques de fabrication.



MODULE 2 : VUE D'ENSEMBLE ET RÉSUMÉS

2.1 Table des matières du module 2

Une table des matières du module 2 doit être fournie

2.2 Introduction au DTC

Un résumé du type de produit immunologique vétérinaire, de la composition, du mécanisme immunologique et des indications proposées pour le produit doit être fourni.

2.3 Résumé Global de la Qualité (RGQ)

Le **Résumé Global de la Qualité (RGQ)** est un résumé qui suit le champ d'application et les grandes lignes du corps de données dans le module 3. Le RGQ ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui n'ont pas déjà été incluses dans le module 3 ou dans d'autres parties du DTC.

Le modèle de RGQ figure à l'annexe V de la présente ligne directrice. Le RGQ doit être fourni à la fois en version Word et en version PDF, la version Word étant indispensable. Complétez le Résumé Global de la Qualité (RGQ) en suivant les indications ci-dessous :

2.3. S. Substance immunologique vétérinaire (nom, fabricant)

2.3. S.1 Informations générales (nom, fabricant)

Les informations de 3.2.S.1 doivent être incluses.

2.3. S.2 Fabricant (nom, adresse physique)

Les informations de 3.2.S.2 doivent être incluses : c'est-à-dire Les informations sur le fabricant fournies dans 3.2. S.2.1

Un organigramme simple montrant le processus de fabrication tel que prévu au point 3.2.S.2.3

Une brève description du processus de fabrication et des contrôles tels que prévus au point 3.2.S.2.2.

2.3. S. 3 Précautions contre la contamination

Il convient de fournir des informations sur les précautions prises pour éviter la contamination ou la contamination croisée lors de la préparation des banques de cellules et de la fabrication, y compris les zones de manipulation des animaux utilisés dans la production.

2.3. S.4 Contrôle de la substance immunogène

Il convient de fournir un bref résumé de la justification des spécifications, des procédures analytiques, de la validation et de l'analyse du lot pivot de la substance immunogène.

2.3. S.5 Système de fermeture du récipient

Il convient d'inclure une brève description et une discussion des informations visées au point 3.2. S.6.

2.3. S.6 Stabilité

Cette section doit comprendre un résumé des études entreprises (conditions relatives à la stabilité, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de stockage proposées, la date de ré-analyse ou la durée de conservation.

2.3. P Produit immunologique vétérinaire (nom, fabricant)

2.3. P.1 Composition qualitative et quantitative

Les informations de 3.2.P.1 doivent être incluses.

2.3. P.2 Fabricant (nom, adresse physique)

Les informations de 3.2.P.2 doivent être incluses : c'est-à-dire les informations sur le fabricant fournies dans 3.2. P.2.1

Organigramme simplifié montrant le processus de fabrication tel que prévu au point 3.2.P.2.2.1

Brève description du processus de fabrication et des contrôles tels que prévus au point 3.2.P.2.2.2

2.3. P. 3. Précautions contre la contamination

Informations concernant les précautions prises pour éviter la contamination ou la contamination croisée pendant la préparation des banques de cellules et la fabrication.

2.3. P.4 Essais de contrôle du produit fini

Un bref résumé de la justification des spécifications, un résumé des procédures analytiques et de la validation doivent être fournis. Les spécifications du point 3.2.P.9 doivent être fournies. Il convient d'inclure un résumé sous forme de tableau des analyses de lots fournies au point 3.2.P.11, avec une représentation graphique, le cas échéant.

2.3. P.5 Système de fermeture du récipient

Il convient d'inclure une brève description et une discussion des informations visées au point 3.2.P.12.

2.3. P.6 Stabilité

Cette section doit inclure un résumé des études entreprises (conditions relatives à la stabilité, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de stockage et la durée de conservation proposée.



MODULE 3 : INFORMATIONS SUR LA QUALITÉ

3.1. Table des matières de la partie sur la qualité

Une table des matières du dossier du produit déposé doit être fournie

3.2. Données sur le corps du produit

3.2. S. Substance(s) immunogène(s)

Les informations demandées dans cette section doivent être fournies individuellement pour chaque substance immunologique présente dans le produit et doivent être complétées pour chaque substance immunogène identifiée comme étant présente dans le produit immunogène final.

3.2. S.1. Informations générales

3.2. S.1.1 Nomenclature

Description de la substance immunogène

Fournir une description claire de la substance immunogène. Le nom biologique (y compris la désignation de la souche et/ou du clone) ou le nom chimique, y compris tout nom approuvé. La description doit également indiquer la source des cellules, y compris les microbes à partir desquels la substance immunogène a été dérivée, les composants actifs des fractions cellulaires ou des antigènes purifiés et les propriétés physiques et chimiques de la substance immunogène synthétique. Toute modification chimique ou conjugaison de la substance immunogène doit être décrite en détail. Une liste des substances inactives éventuellement présentes dans la substance immunogène doit également être fournie.

3.2. S.1.2 Structure

La formule structurale et le poids moléculaire doivent être indiqués. La séquence schématique des acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative doit être fournie, le cas échéant.

3.2. S.1.3 Propriétés générales

Il convient de fournir une liste des propriétés physicochimiques et autres propriétés pertinentes de la substance immunogène, y compris l'activité biologique. La description d'un produit biothérapeutique dérivé de l'ADNr doit indiquer le système biologique dans lequel il est réduit (p. ex. cellules bactériennes, fongiques ou mammifères) ainsi que la présentation du produit immunologique vétérinaire.

3.2. S.2. Procédé de fabrication de la (des) substance(s) immunogène(s)

3.2. S.2.1 Fabricant(s)

Indiquer le(s) nom(s) et l'(les) adresse(s) physique(s) du (des) fabricant(s) de la substance immunogène, y compris les activités réalisées sur chaque site de fabrication.

Les installations impliquées dans la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage, les essais et le stockage de la substance active doivent être énumérées.

La liste des fabricants/entreprises doit préciser les adresses réelles des sites de production ou de fabrication concernés (y compris le(s) bloc(s) et les unités). Le(s) numéro(s) de téléphone, le(s) numéro(s) de fax et l'(les) adresse(s) électronique(s) doivent également être indiqués.

Une autorisation de fabrication valide doit être fournie pour la substance active immunogène. S'il est disponible, un certificat de conformité aux BPF doit être fourni à l'adresse dans le module 1.

3.2. S.2.2 Méthode de fabrication

3.2. S.2.2.1 Diagramme du processus de fabrication

Une représentation visuelle complète du processus de fabrication doit être fournie pour chaque substance immunogène active. Les étapes de la production, y compris les temps d'incubation et les températures, l'équipement et les matériaux utilisés, la zone où l'opération est effectuée et une liste des contrôles en cours de fabrication et des essais sur le produit fini effectués à chaque étape doivent être clairement indiqués.

Les étapes d'attente en cours de fabrication doivent être incluses et les limites de temps et de température doivent être indiquées.

3.2. S.2.2.2 Processus de fabrication

Présenter une description détaillée de chaque étape du processus telle qu'elle est présentée dans l'organigramme ou de la substance immunogène. Une description de la fabrication à partir de la souche d'origine et des procédures utilisées pour obtenir une souche de travail à partir de la souche d'origine doit être fournie.

Les supports et le système d'identification utilisés pour le BST (banque de souche de travail) ainsi que les procédures de stockage et de catalogage du BST et toutes les étapes au cours desquelles la masse de la substance immunogène active est traitée ultérieurement (par exemple, séparée des cellules, concentrée) doivent être indiqués.

Une liste de tous les composants utilisés dans le processus de fabrication, y compris les milieux, les solvants ou les solutions, doit également être fournie.

Une description doit être fournie pour :

a) Multiplication et récolte

Pour chaque méthode de production de substance immunologique/antigène ou combinaison de méthodes, une courbe de croissance ou une représentation tabulaire des caractéristiques de croissance pour chaque étape de multiplication doit être fournie. Un tableau indiquant le rendement, la pureté et la viabilité (le cas échéant) de la récolte brute doit également être inclus.

b) Inactivation (le cas échéant)

La cinétique d'inactivation ou les courbes de destruction, ou une représentation tabulaire, doivent être fournies.

La validation de la méthode de titrage utilisée pour mesurer les organismes vivants résiduels, y compris la sensibilité de la méthode dans un contexte d'agents inactivant, doit être fournie. Une description doit être fournie pour garantir que :

- (i) la pureté de la culture est vérifiée avant l'inactivation
- (ii) La ou les méthodes et le ou les agents utilisés pour l'inactivation.
- (iii) La ou les méthodes utilisées pour empêcher l'agrégation et assurer un accès homogène de l'agent ou des agents d'inactivation à la culture.
- (iv) le stade de la production auquel l'inactivation ou la mise à mort est effectuée
- (v) les paramètres contrôlés.

c) Détoxification (le cas échéant)

Pour les vaccins contenant des anatoxines ou des toxoïdes, les procédures de détoxification doivent être décrites en détail pour le(s) composant(s) de la toxine :

- (i) La ou les méthodes et le ou les agents utilisés pour la détoxification
- (ii) L'étape de la production où la détoxification est effectuée et les paramètres qui sont contrôlés doivent être décrits.

d) Purification (le cas échéant)

Décrivez toutes les méthodes de purification utilisées, y compris les équipements spécialisés tels que les colonnes, l'ultracentrifugation, l'ultrafiltration et les réactifs sur mesure tels que les anticorps monoclonaux. Les paramètres du processus contrôlés et le processus de détermination des rendements doivent être indiqués.

Pour chaque méthode de purification ou combinaison de méthodes utilisée, un tableau des rendements, de la pureté et de l'activité biologique doit être fourni. La vérification de l'élimination



ou de la dilution du produit et des impuretés non liées au produit, par exemple les réactifs de traitement, les protéines cellulaires ou les acides nucléiques contaminés par l'endotoxine et d'autres contaminants résiduels, doit être incluse. Un dénominateur standard (par exemple, des unités internationales) doit être utilisé pour faciliter la comparaison par le biais du traitement, de la concentration ou de la dilution. Si la substance purifiée est conservée avant un traitement ultérieur, il convient d'inclure une description des conditions et des délais de conservation.

e) Processus de stabilisation (le cas échéant)

Il convient de fournir une description de toutes les étapes post-purification effectuées pour produire une substance immunogène stabilisée (par exemple, adsorption, ajout de stabilisants, ajout de conservateurs), ainsi que les objectifs et la justification de l'exécution de chaque processus. Une description des précautions prises pour contrôler la charge biologique et prévenir la contamination pendant ces processus doit également être fournie. Si la substance est conservée avant un traitement ultérieur, il convient d'inclure une description des conditions et des délais de conservation. La vérification de la stabilité de la substance immunogène active dans les conditions décrites doit être fournie

f) Indiquer les critères de mise en commun de plusieurs lots (le cas échéant).

Les détails concernant la réutilisation et/ou la régénération des colonnes, des adsorbants et la surveillance des impuretés résiduelles et des réactifs lixiviables doivent être fournis.

La cohérence du procédé de fabrication de chaque composant de la substance immunogène doit être démontrée par la fourniture d'au moins trois certificats de lot, de préférence consécutifs, lots de substance immunogène active d'une taille correspondant à celle de la production de routine.

3.2. S.2.2.3. Cohérence du processus de fabrication

La cohérence du processus de fabrication de chaque composant antigénique doit être démontrée par la fabrication d'au moins trois lots, de préférence consécutifs, de substance immunogène active d'une taille correspondant à celle de la production de routine. L'établissement et l'utilisation des normes de référence pour assurer la cohérence des caractéristiques du produit.

3.2. S.2.3 Production et contrôle de la qualité des peptides synthétiques

Les détails de la synthèse des peptides, y compris les procédures de purification, doivent être fournis.

3.2. S.2.3.1 Procédure de fabrication

Cette section doit fournir une description détaillée :

Les spécifications et les critères d'acceptation des matières premières de la substance immunogène, qui garantissent l'aptitude à la conjugaison ou à la modification ;

Les conditions de toutes les réactions et/ou synthèses utilisées pour produire une molécule semi-synthétique conjuguée, une molécule dérivée ou une sous-unité, y compris les formes intermédiaires des réactifs et de la substance immunogène doivent être indiquées. En outre, les paramètres du processus qui sont surveillés lors des contrôles en cours de fabrication, des tests d'identité et d'activité biologique et de toute étape de purification post-effectuée pour produire une substance immunogène dérivée stabilisée doivent également être indiqués.

La demande doit comprendre une description des méthodes et de l'équipement utilisés pour séparer les matériaux et les réactifs n'ayant pas réagi du conjugué, du dérivé ou de la sous-unité, et justifier l'utilisation de ces méthodes et de cet équipement.

3.2. S.2.3.2 Spécifications

Les spécifications de chaque substance immunogène modifiée, y compris l'identité, la pureté, l'activité, les mesures physico-chimiques et les mesures de stabilité doivent être fournies.

3.2. S.2.4 Lignes directrices pour les constructions génétiques et les lignées cellulaires recombinantes

Pour les substances immunogènes dérivées de l'ADN recombinant (ADNr) et les substrats cellulaires modifiés par l'ADNr, il convient de fournir des informations détaillées sur les cellules hôtes ainsi que sur la source et la fonction des éléments constitutifs de la construction génétique recombinante.

3.2. S.2.4.1 Cellules hôtes

Une description de la source, du phénotype pertinent et du génotype de la cellule hôte utilisée pour construire le système de production biologique doit être fournie.

3.2. S.2.4.2 Construction du gène

Il convient de fournir une description détaillée du gène introduit dans les cellules hôtes, y compris le type de cellule et l'origine de la matérielle source. Une description de la (des) méthode(s) utilisée pour préparer la construction du gène et une carte de digestion par enzyme de restriction de la construction doivent également être incluses.

La séquence complète des nucléotides de la région codante et des éléments régulateurs de la construction d'expression, avec la séquence d'acides aminés traduite, doit être fournie, y compris l'annotation désignant toutes les caractéristiques importantes de la séquence.

3.2. S.2.4.3 Vecteur

Des informations détaillées concernant le vecteur et les éléments génétiques, y compris une description de la source et de la fonction des éléments constitutifs du vecteur, par exemple les origines de réplication, les gènes de résistance aux antibiotiques, les promoteurs et les activateurs, doivent être fournies. Un marqueur génétique critique pour la caractérisation des cellules de production doit également être indiqué.

3.2. S.2.4.4 Constructions génétiques finales

Fournir une description détaillée du processus de clonage qui a abouti à la construction génétique recombinante finale. Les informations doivent comprendre une description étape par étape de l'assemblage de fragments de gènes et le vecteur ou d'autres éléments génétiques pour former la construction génétique finale.

3.2. S.2.4.5 Clonage et établissement des lignées cellulaires recombinantes

En fonction des méthodes à utiliser pour transférer une construction du gène finale ou des fragments de gènes isolés dans son hôte, le mécanisme de transfert, le nombre de copies et l'état physique de la construction finale dans la cellule hôte (c'est-à-dire intégrée ou extra-chromosomique) doivent être indiqués.

En outre, l'amplification de la construction du gène, le cas échéant, la sélection du clone cellulaire recombinant et l'établissement de la lignée desservie doivent être entièrement décrits.

3.2. S.2.5 Banques de cellules

Une description des procédures de banques de cellules utilisées doit être fournie, y compris :

- (a) le système de banque de cellules utilisé
- (b) la taille des banques de cellules
- (c) le conteneur et le système de fermeture utilisés
- (d) les méthodes, les réactifs et les milieux utilisés pour la préparation des banques de cellules
- (e) les conditions utilisées pour la cryoconservation et le stockage
- (f) le(s) contrôle(s) en cours de fabrication et les conditions de stockage utilisées
- (g) les procédures utilisées pour éviter la contamination microbienne et la contamination croisée par d'autres types de cellules présentes dans l'installation, ainsi que les procédures permettant de retracer les cellules stockées.

3.2. S.2.5.1 Banque de cellules mère (BCM)

Il convient de fournir un historique complet et une caractérisation de la banque de cellules mère (BCM), y compris :

- (a) la méthode biologique ou chimique utilisée pour obtenir la banque de cellules
- (b) la biochimie (marqueurs de la surface cellulaire, analyse des iso enzymes, protéines ou ARNm spécifiques, etc.), les caractéristiques d'identification spécifiques (morphologie, sérotype, etc.)
- (c) la caryologie et la tumorigénicité
- (d) Marqueurs de virulence
- (e) Marqueurs génétiques
- (f) Pureté de la culture et
- (g) Milieux et composants (par exemple, sérum)

3.2. S.2.5.2 Banque de cellules de travail (BCT)

Fournir une description des procédures utilisées pour obtenir une BCT à partir de la BCM. La description doit comprendre le système d'identification utilisé pour la BCT ainsi que les procédures de stockage et de catalogage de la BCT. Les essais utilisés pour la qualification et la caractérisation de chaque nouvelle BCT doivent être inclus avec les résultats de ces essais pour la BCT actuellement utilisée, Le cas échéant.

Il convient de fournir une description du passage de la BCT chez l'animal afin de s'assurer de la présence de facteurs de virulence, qui sont des antigènes protecteurs.

3.2. S.2.5.3 Cellules de production

Pour les substances immunogènes dérivées de l'ADNr, il convient de fournir une description détaillée de la caractérisation des cellules de production qui démontre que le système de production biologique est cohérent pendant la croissance. Les résultats de l'analyse des cellules de production pour les marqueurs phénotypiques ou génotypiques afin de confirmer l'identité et la pureté doivent être inclus. Cette section doit également contenir les résultats des tests visant à confirmer que les cellules de production ne sont pas contaminées par des agents adventices. Les résultats de l'analyse par enzymes de restriction des constructions du gène dans les cellules doivent également être présentés.

Des informations détaillées sur la caractérisation et l'analyse des substrats cellulaires en banque doivent être fournies. Ces informations doivent inclure les résultats des tests visant à confirmer l'identité des substrats cellulaires.

3.2. S.2.5.4 Croissance et récolte des cellules

Cette section doit contenir une description de chacun des procédés de fabrication suivants, selon le cas. La description doit être suffisamment détaillée pour étayer la cohérence de la fabrication de la substance immunogène.

3.2. S.2.5.5 Multiplication

Une description doit être fournie sur :

- (a) Chaque étape de la multiplication depuis le prélèvement de la BCT jusqu'à la récolte de la culture (étapes de croissance) ;
- (b) Les milieux utilisés à chaque étape (y compris la qualité de l'eau) avec des détails sur leur préparation et leur stérilisation ;
- (c) L'inoculation et la croissance des cultures initiales et des sous-cultures, y compris les volumes, la durée et les températures d'incubation(s) ;
- (d) la manière dont les transferts sont effectués ;
- (e) Les précautions prises pour contrôler la contamination ;
- (f) Les essais en cours de fabrication qui déterminent l'inoculation du système de culture principal ;
- (g) Essais en cours de fabrication pour garantir l'absence d'agents adventices, y compris des essais sur des cellules de culture, le cas échéant ;
- (h) La nature du système de culture principal, y compris les conditions de fonctionnement et les paramètres de contrôle (par exemple, température d'incubation, statique ou agité, aérobique ou anaérobique, récipients de culture ou fermenteur, volume du fermenteur ou nombre et volume des récipients de culture) ;
- (i) Les cultures cellulaires de contrôle parallèles, le cas échéant, y compris le nombre et le volume des récipients de culture ;
- (j) L'induction d'antigènes, le cas échéant et
- (k) L'utilisation d'antibiotiques dans le milieu et la justification (le cas échéant).

3.2. S.2.5.6 Récolte

Une description de la ou des méthodes utilisées pour la séparation de la substance brute du système de propagation (précipitation, centrifugation, filtration, etc.) doit être fournie. Une brève description doit être fournie :

- (a) les paramètres du processus contrôlés
- (b) les critères de récolte
- (c) la détermination des rendements
- (d) les critères de mise en commun de plusieurs récoltes (le cas échéant) et
- (e) La description des procédures utilisées pour contrôler la charge biologique (y compris les limites d'acceptation) ou la stérilité doit être incluse. Si la substance immunogène brute récoltée est conservée avant le traitement ultérieur, une description des conditions et des délais de conservation doit être fournie.

3.2. S. 2.5.7 Normes ou matériaux de référence

L'établissement et l'utilisation de normes ou de matériaux de référence pour assurer la cohérence des caractéristiques du produit doivent être décrits. Les informations fournies dans cette section doivent comprendre une description de la préparation, de la caractérisation et de la stabilité des étalons de référence primaires et de travail.

Une description détaillée des procédures de qualification des nouveaux lots d'étalons de référence et des critères d'acceptation d'un nouvel étalon de référence doit être incluse. Le(s) certificat(s) d'analyse de l'étalon de référence ou des matériaux utilisés doit (vent) également être fourni(s).

3.2. S.3. Contenant d'antigène en vrac et système de fermeture

Il convient de fournir une description du contenant et du système de fermeture, ainsi que des informations sur leur compatibilité avec la substance immunogène. Des informations détaillées concernant le fournisseur, son adresse et les résultats des tests de compatibilité, de toxicité et des tests biologiques doivent être inclus.

Si la substance immunogène est destinée à être stérile, il convient de fournir la preuve de l'intégrité du récipient et du système de fermeture pendant toute la durée de conservation proposée.

3.2. S.4. Stabilité de la substance immunogène

Cette section doit contenir des informations sur la stabilité de la substance immunogène et de tout matériel en cours de fabrication à chaque étape de détention. Il convient de fournir au moins les données de stabilité de trois lots consécutifs.

3.2. S.4.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé et conclusions

Fournir le protocole de stabilité qui inclut toutes les conditions de stockage (température, humidité, lumière) dans lesquelles la substance immunogène est évaluée

3.2. S.4.2 Données de stabilité

Les données de stabilité doivent inclure les données complètes de chaque lot évalué au cours des études de stabilité.

3.2. S.4.3 Conditions de stockage et d'expédition de la substance immunogène

Le cas échéant, décrire l'équipement utilisé, les zones et les bâtiments (s'il y a lieu) et les conditions d'expédition et de stockage.

3.2. P produit immunologique vétérinaire (PIV)

3.2. P.1 Description et composition du PIV

Les informations fournies doivent comprendre

3.2. P.1.1 Description de la forme pharmaceutique

Dans cette section, il convient de fournir une description claire du PIV et des matériaux d'emballage.

3.2. P.1.2 Caractéristiques qualitatives et quantitatives

Une liste tabulée de tous les composants du produit vétérinaire immunologique et des diluants (si applicable) doit être fournie conformément au tableau 1 ci-dessous. Les quantités par dose doivent être indiquées. Une description claire de la substance immunogène active, y compris le(s) nom(s) ou la désignation de la souche de l'organisme utilisé pour produire la substance immunogène active, doit être fournie. La ou les raisons de l'inclusion de chaque excipient, la norme de référence et une justification pour les excédents doivent également être indiquées.

Le cas échéant, les caractéristiques spéciales des excipients doivent être indiquées. Le type d'eau (par exemple purifiée, déminéralisée), le cas échéant, doit être indiqué.

Tableau 1 : Composition du produit immunologique vétérinaire

1. Substances actives (immunogènes)

NOM	Fonction/raison pour inclusion	Quantité par unité de dosage	Texte de référence ou spécification

2. Substances inactives (adjuvant/excipients/préservatifs)

NOM	Fonction/raison pour inclusion	Quantité par unité de dosage	Texte de référence ou spécification

3.2. P.2 Méthode de fabrication

3.2. P.2.1 Fabricant

Le nom et l'adresse physique du ou des fabricants du PIV, y compris les activités réalisées sur chaque site de fabrication, y compris les sous-traitants pour la production et le contrôle de la qualité, doivent être indiqués.

3.2. P.2.2 Organigramme du processus de fabrication

Une représentation visuelle complète du processus de fabrication doit être fournie pour le produit vétérinaire immunologique. Les étapes de la production, y compris les temps d'incubation et les températures, l'équipement et les matériaux utilisés, les zones où les opérations sont effectuées et une liste des contrôles en cours de fabrication et des tests du produit fini effectués à chaque étape doivent être indiqués. Les étapes d'attente en cours de fabrication doivent être incluses avec indication de la durée et des limites de température.

3.2. P.3 Procédé de fabrication

Une description détaillée du procédé de fabrication du PIV, y compris les opérations de stérilisation, les procédures de traitement aseptique, le remplissage, la lyophilisation (le cas échéant) et l'emballage doit être fournie. Les résultats des études validant la compatibilité des composants, y compris l'adjuvant et/ou les conservateurs, le cas échéant, doivent être fournis.

3.2. P.4 Contrôle des matières premières

Une liste de toutes les matières premières, y compris les milieux de culture, les tampons et les résines pour la synthèse du peptide, les produits chimiques utilisés dans la fabrication de la substance immunogène et leurs spécifications ou la référence à des compendiums officiels doivent être fournis. Pour les matières premières achetées, il convient de fournir des certificats d'analyse représentatifs du ou des fournisseurs et/ou les critères d'acceptation du fabricant.

3.2. P.4.1 Matières premières répertoriées dans les pharmacopées

3.2. P.4.2 Matières premières non répertoriées dans les pharmacopées

3.2. P.4.2.1 Matières premières d'origine non biologique

3.2. P.4.2.2 Matières premières d'origine biologique

3.2. P.4.2.2.1 Matériel de souches cellulaires

Exigences générales

Si un virus peut être cultivé efficacement sur des cultures cellulaires basées sur un système de lots de souches de lignées cellulaires établies, fournir la preuve qu'aucune cellule primaire de mammifère n'est utilisée dans le processus de culture.

3.2. P.4.2.2.1.1 Préparation des lignées cellulaires

Il convient de fournir une description détaillée de la préparation des lignées cellulaires à partir des souches cellulaires décrites selon un système de lots de souches. Le nombre de passages cellulaires utilisés dans la production du vaccin doit être clairement identifié, et les conditions de stockage de la SCM (souche des cellules mère) doivent être précisées. Lorsque des cultures en suspension sont utilisées, une augmentation du nombre de cellules équivalente à environ trois doublements de population doit être considérée comme équivalente à un passage.

L'historique de la lignée cellulaire doit être connu en détail et consigné par écrit (par exemple, origine, nombre de passages et milieux utilisés pour leur multiplication, conditions de stockage).

La méthode de conservation et d'utilisation des cellules, y compris les détails sur la manière dont on s'assure que le nombre maximal de passages autorisé sur le site n'est pas dépassé au cours de la fabrication du produit, doit être indiquée.

Les contrôles décrits ci-dessous doivent être effectués sur une culture de la SCM et de la SCT (souche des cellules de travail) ou sur des cellules de la SCT au niveau de passage le plus élevé utilisé pour la production (voir tableau 1) et dérivées d'un échantillon représentatif homogène. Le caractère représentatif de cet échantillon doit être prouvé.

Tableau 1 : Stades de la culture cellulaire auxquels les tests doivent être effectués

	SCM	SCT	Cellules provenant de SCT au niveau de passage le plus élevé
Microscopie générale	+	+	+
Bacteria/ fungi	+	+	-
Mycoplasma	+	+	-
Virus	+	+	-

Identification des espèces	+	-	+
Caryologie	+	-	+
Tumorigenicité	+	-	-

3.2. P.4.2.2.1.2 Contaminants étrangers

Il convient de fournir un protocole et un rapport d'essai approuvés pour démontrer l'absence de contamination cellulaire supérieure aux limites recommandées par des bactéries et des champignons, des mycoplasmes et des virus

3.2. P.4.2.1.3 Exigences relatives aux cellules primaires.

Pour la plupart des vaccins de mammifères, l'utilisation de cellules primaires n'est pas acceptable pour la fabrication de vaccins. Si un vaccin doit être produit sur des cellules primaires, celles-ci doivent être obtenues à partir d'un troupeau spécifique exempt de pathogènes et bénéficiant d'une protection complète contre l'introduction de maladies (par exemple, barrières contre les maladies, filtres sur les entrées d'air, pas de nouveaux animaux introduits sans quarantaine appropriée). Dans le cas des troupeaux de poulets, ceux-ci doivent être conformes aux exigences de la monographie de la Pharmacopée européenne pour les poulets SPF (Specific Pathogen Free). Pour tous les autres animaux et espèces d'oiseaux, il doit être démontré que le troupeau est exempt des agents pathogènes appropriés. Tous les reproducteurs du troupeau destinés à être utilisés pour produire des cellules primaires pour la fabrication de vaccins doivent être soumis à un régime approprié tel que des contrôles sérologiques réguliers effectués au moins deux fois par an et deux examens sérologiques supplémentaires effectués sur 15 % des reproducteurs du troupeau entre les deux contrôles susmentionnés.

Dans la mesure du possible, en particulier pour les cellules de mammifères, il convient d'utiliser un système de lots de souches avec, par exemple, des lignées cellulaires mères formées à partir de moins de 5 passages, les souches de travail n'ayant pas plus de 5 passages à partir de la préparation initiale de la suspension cellulaire à partir des tissus de l'animal. Chaque lignée cellulaire mère, souches de travail et les cellules du passage le plus élevé de cellules primaires doivent être contrôlées conformément au tableau 2, la procédure et les résultats doivent être fournis

Tableau 2 : Étapes de la culture de cellules primaires auxquelles les tests doivent être effectués

	lignées cellulaires mères	souches de travail	Cellules provenant de souches de travail au niveau de passage le plus élevé
--	---------------------------	--------------------	--

Microscopie générale	+	+	+
Bacteria/ fungi	+	+	-
Mycoplasma	+	+	-
Virus	+	+	-
Identification des espèces	+	-	-

3.2. P.4.2.2 Matière première

3.2. P.4.2.2.1 Souches mères

i. Souches virales

(a) Exigences générales

Les virus utilisés en fabrication doivent provenir d'un système de lots de **souches**. Chaque souche virale mère (SVM) doit être testée selon la procédure décrite et les résultats fournis.

(b) Multiplication

La SVM et tous les passages ultérieurs doivent être multipliés sur des cellules, sur des œufs embryonnés ou chez des animaux qui se sont révélés aptes à la production de vaccins. Toutes ces multiplications ne doivent impliquer que des substances d'origine animale qui répondent aux exigences de section 1.1 de cette ligne directrice

« *General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use* » (WC500004651) et « *General requirements for the production and control of inactivated mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use* » (WC500004652), date entrée en vigueur : septembre 1992.

(c) Identité

Il doit être démontré que le VSM ne contient que le virus indiqué. Une méthode appropriée doit être fournie pour identifier la souche vaccinale et la distinguer autant que possible des souches apparentées.

(d) Stérilité et mycoplasme

Le VSM doit satisfaire aux tests de stérilité contre le mycoplasme et de contamination bactérienne et virale.

ii. souches bactériennes

(a) Exigences générales

Les bactéries utilisées dans le vaccin doivent être indiquées par genre et espèce (et variétés le cas échéant).

L'origine, la date d'isolement et la désignation des souches bactériennes utilisées doivent être indiquées, et doit fournir, si possible, des détails sur l'historique du passage, y compris des détails sur les milieux utilisés à chaque étape. Les bactéries utilisées dans la fabrication doivent, dans la mesure du possible, provenir d'un système de lots de **souches**

Exigences relatives aux lots de souches

Le nombre minimal et maximal de sous-cultures de chaque lot de **souches** avant le stade de la production doit être précisé. Les méthodes utilisées pour la préparation des cultures de **souches** la préparation des suspensions pour l'ensemencement, les techniques d'inoculation des **souches** le titre et la concentration des inocula et les milieux utilisés doivent être indiqués.

3.2. P.5 Minimisation du risque d'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible)

Le transfert des impuretés des matières premières de synthèse dans la substance immunogène finale doit être envisagé et discuté.

Une lettre d'attestation doit être fournie pour confirmer que la substance active, les matières premières et les réactifs utilisés pour fabriquer la substance immunogène ne présentent aucun risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales.

3.2. P.6 Préparation des milieux

Les méthodes de préparation et de stérilisation de tous les milieux doivent être détaillées.

Les milieux de culture doivent être conservés à la température spécifiée, dans les conditions spécifiées et pour une durée ne dépassant pas la durée de conservation applicable. Des tests de contrôle de la qualité doivent être effectués pour s'assurer que les caractéristiques de performance du milieu sont conformes aux spécifications.

3.2. P.7 Essais de contrôle en cours de fabrication

Une description de tous les essais analytiques effectués pour caractériser la substance immunogène active en termes d'identité, de quantité et de stabilité, avec leurs résultats, doit être présentée sous forme de tableaux, de copies lisibles de chromatogrammes ou de spectres, de photographies de gels ou d'immunoblots, d'histogrammes réels de l'analyse cytométrique ou d'autres formats appropriés.

Le rapport doit également inclure une brève description des procédures d'échantillonnage et des méthodes d'essai. Les données doivent être bien organisées et entièrement indexées afin d'en faciliter l'accès. Les résultats des essais quantitatifs doivent être présentés sous forme de données réelles et non sous forme de « réussite » ou d'« échec ».

Essais d'activité biologique

Il convient de fournir une description et les résultats de tous les essais biologiques pertinents in vivo et in vitro (bio essais) effectués sur le lot standard de référence du fabricant ou sur d'autres lots pertinents afin de démontrer la puissance et l'activité (ou les activités) de la substance immunogène.

3.2. P. 8 Validation du processus

Un rapport complet, comprenant les protocoles et les résultats ainsi que l'étalon de contrôle utilisé, doit être fourni pour les études de validation de chaque procédé ou facteur critique ayant une incidence sur les spécifications de la substance immunogène active. Les rapports des études de validation qui ont fait l'objet d'une rigueur statistique doivent démontrer la variabilité de chaque procédé en ce qui concerne les spécifications et la qualité finales. Les caractéristiques des anticorps spécifiques utilisés dans les essais immunochimiques ou sérologiques doivent également être incluses.

Contrôle des bio-contaminants

Pour tout procédé qui n'est pas destiné à être stérile, il convient de fournir une documentation sur le contrôle de la charge biologique étrangère en présentant un tableau des tests de charge biologique effectués en cours de procédé.

3.2. P.9 Essais de contrôle sur le produit fini

Des informations détaillées sur les tests du produit fini effectués sur chaque lot, y compris la spécification de libération du lot, doit être fournies. Les informations suivantes doivent être fournies :

(a) Aspect

Une déclaration qualitative décrivant l'état physique (solide lyophilisé, poudre, liquide), la couleur et la limpidité du produit immunologique vétérinaire.

(b) Identité

La méthode utilisée pour établir l'identité du PIV doit être décrite. La description doit comprendre une évaluation de la spécificité et de la sensibilité de la méthode.

(c) Pureté/stérilité

Inclure des informations sur la pureté ou la stérilité du produit immunologique vétérinaire.

(d) Sécurité

Fournir les résultats des tests d'innocuité des lots effectués sur les espèces animales cibles.

(e) Activité/Titre

Il convient de fournir une description du dosage de l'activité du produit immunologique vétérinaire. Fournir aussi des informations sur la sensibilité, la spécificité et la variabilité du test, y compris les données relatives au matériel utilisé pour préparer les lots cliniques qui ont servi à fixer les limites d'acceptation du test.

(f) Essais chimiques et physiques

Fournir des informations sur les essais chimiques et physiques effectués sur le produit immunologique vétérinaire fini. Il s'agit notamment du pH et, le cas échéant, de l'adjuvant, du conservateur, de l'humidité résiduelle, de la viscosité, de l'émulsion, de l'inactivant résiduel, etc.

(g) Procédures d'échantillonnage (ajout d'informations)

Les procédures d'échantillonnage pour le contrôle d'un lot de produits immunologiques vétérinaires doivent être incluses.

(h) Spécifications et méthodes

Une description de toutes les méthodes d'essai choisies pour garantir l'identité, la pureté, le titre ou l'activité, ainsi que la constance du produit fini d'un lot à l'autre, et les spécifications utilisées pour le produit immunogène vétérinaire doivent être présentées. Les certificats d'analyse et les résultats analytiques pour au moins trois lots consécutifs doivent également être fournis.

(i) Résultats de la validation

Les résultats des études validant la spécificité, la sensibilité et la variabilité de chaque méthode utilisée pour les essais de libération doivent être fournis. Le cas échéant, il convient d'inclure des descriptions des normes de référence et de leur validation. Pour les méthodes analytiques figurant dans des sources officinales, les citations appropriées doivent être fournies.

3.2. P.10 Description du système d'identification des lots

Définir le lot dans les étapes de remplissage, de lyophilisation (le cas échéant) et de conditionnement.

3.2. P.11 Cohérence d'un lot à l'autre

Fournir au moins trois lots de production consécutifs du PIV d'une taille correspondant à celle de la production de routine. Les résultats des trois lots consécutifs doivent être présentés sous forme de tableau pour faciliter la comparaison. Fournir les dossiers de fabrication de ces trois lots.

3.2. P.12 Récipients

Il convient de fournir des informations détaillées sur le récipient et le système de fermeture, ainsi que sur leur compatibilité avec le produit immunologique vétérinaire. Des informations détaillées concernant le(s) fournisseur(s), l'adresse et les résultats de toute information pertinente sur la compatibilité, la toxicité et les tests biologiques doivent également être fournies pour les conteneurs d'origine nouvelle.

Pour les produits stériles, la preuve de l'intégrité du récipient et du dispositif de fermeture doit être apportée pour la durée de conservation proposée.

Système de fermeture du récipient et les spécifications, y compris les descriptions et l'identification des composants primaires de l'emballage doivent être fournies.

3.2. P. 13 Stabilité du produit final

Des preuves doivent être fournies pour démontrer que le produit est stable pendant la durée de conservation proposée dans les conditions de stockage décrites sur l'étiquette. La durée de conservation finale proposée doit être indiquée.

3.2. P.13.1 Protocole de l'étude de stabilité, résumé et conclusions :

Le protocole et les données de stabilité doivent être fournis pour au moins trois lots consécutifs représentatifs stockés dans le récipient final. Les trois cycles de production consécutifs peuvent être réalisés à l'échelle pilote (10 % de l'échelle complète), à condition que celle-ci reproduise la méthode de production à grande échelle décrite dans la demande, ou à l'échelle de fabrication (la plus grande échelle validée et proposée pour l'enregistrement en vue d'une utilisation commerciale). Il convient de fournir un plan pour les études de stabilité en cours, en indiquant les numéros des lots testés et les dates auxquelles les tests sont prévus.

Exemples de tests de stabilité à effectuer :

- (a) Stérilité au temps 0 et à la fin de la durée de conservation
- (b) Puissance/titre viral/comptage bactériens
- (c) Tests physiques et chimiques, le cas échéant, tels que :
 - Teneur en eau des vaccins lyophilisés (VICH GL26).
 - Tests de quantification de l'adjuvant.
 - La viscosité des vaccins adjuvants à l'huile doit être testée par une méthode appropriée.
 - La stabilité de l'émulsion doit être démontrée.
 - Dosage quantitatif des conservateurs.

Pour les présentations multi doses, lorsqu'un conservateur est inclus dans le vaccin, l'efficacité du conservateur doit également être étudiée aux points de temps minimum et maximum tels que définis dans la Pharmacopée Européenne (Phar.Euro) 5.1.3 et à la limite inférieure de conservation dans la spécification de fin de durée de conservation s'il existe une fourchette.

Note : Un conservateur ne peut être inclus dans un flacon uni dose que s'il peut être démontré que le flacon uni dose est rempli à partir du même vaccin mélangé en vrac qu'un récipient multi dose.

- Le pH des produits liquides et des diluants doit être mesuré et doit être situé dans les limites fixées pour le produit.

d) Test de sécurité animale cible : pour les vaccins conventionnels, il peut être acceptable d'omettre le test de sécurité animale cible à chaque point d'évaluation de la durée de conservation.

La durée de conservation commence au moment du premier titrage (vaccins vivants) ou du premier test d'activité. Par exemple, pour les tests d'activité in vivo, la durée de conservation commence à la date de la première administration du vaccin à l'espèce sur laquelle le test d'activité est effectué.

Pour les vaccins conservés par le fabricant à une température inférieure à celle indiquée sur l'étiquette, la stabilité pendant toute la période de conservation doit être démontrée. La date de péremption est alors calculée à partir de la date à laquelle le vaccin est stocké dans les conditions indiquées sur l'étiquette.

3.2. P.13.2 Durée de conservation en cours d'utilisation

Des tests indiquant la stabilité doivent être fournis sur au moins deux lots différents pour justifier une durée de conservation en cours d'utilisation. Il n'est normalement pas nécessaire d'effectuer des tests de sécurité sur des animaux cibles.

3.2. P.13.2.1 Durée de conservation après la première ouverture du récipient

En règle générale, la durée de conservation après première ouverture ne doit pas dépasser 8 à 10 heures.

Pour les vaccins vivants, une durée de conservation de 8 à 10 heures doit être étayée par des données de titrage viral/bactérien.

Pour les vaccins inactivés, l'omission du test d'activité à la fin de la durée de conservation peut être justifiée si le test d'activité est un test in vivo.

3.2. P.13.2.2 Durée de conservation après dilution ou reconstitution

La durée de conservation après reconstitution selon les instructions ne doit pas dépasser 10 heures. Le produit doit être reconstitué avec les diluants approuvés et conformément aux recommandations. La durée de conservation après reconstitution doit être étayée par des données de titrage ou d'activité virale/bactérienne. Aucune perte de titre ou d'activité ne doit être observée.

Pour les vaccins inactivés, l'omission du test d'activité à la fin de la durée de conservation peut être justifiée si le test d'activité est un test in vivo.

3.2. P.13.2.3 Prolongation de la durée de conservation :

Une ligne directrice du CVMP (EMA/CVMP/IWP/250147/2008) sur les données requises pour étayer les allégations de stabilité des vaccins vétérinaires est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708enfin.pdf>. Cette ligne directrice met l'accent sur la réalisation d'une étude de stabilité en cours d'utilisation reproduisant les conditions d'utilisation du vaccin sur le terrain.

Note : Pour des orientations sur les « Essais de stabilité des médicaments vétérinaires biotechnologiques », se référer à la directive GL 17 du VICH (CVMP/VICH/501/99), disponible à l'adresse suivante :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000374.jsp&mid=WC0b01ac058002ddc5

3.2. P.13.2.4. Description des procédures visant à garantir la chaîne de froid

Décrire en détail les mesures utilisées pour garantir des conditions de température et d'humidité adéquates pour l'expédition du produit fini du lieu de production au lieu de destination finale.

A chaque stade de stockage et de distribution, un contrôle doit être effectué.

3.3. D. Fabrication et contrôles des diluants de reconstitution

Pour tout produit immunologique vétérinaire (PIV) accompagné de diluants de reconstitution, les données suivantes doivent être fournies pour le(s) diluant(s) :

- (a) nom commercial du ou des diluants de reconstitution ;
- (b) nom, téléphone, adresse physique et électronique du fabricant du/des diluants de reconstitution ;
- (c) Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;
- (d) Autorisation de fabrication valide pour la production du/des diluant(s) ;
- (e) Description du (des) diluant(s) de reconstitution ;
- (f) Description du récipient et du système de fermeture ;
- (g) Données qualitatives et quantitatives ;
- (h) Spécifications du système de fermeture du récipient, accompagnées des certificats d'analyse ;
- (i) Spécifications des diluants de reconstitution et certificats d'analyse ;
- (j) Description de la méthode de fabrication, de la production et du contrôle des matières premières ;
- (k) Essais de contrôle au cours du processus de fabrication ;

(l) Tests de contrôle du produit fini ;

(m) Tests de stérilité ;

(n) Études de compatibilité avec les diluants de reconstitution conformément aux informations figurant sur l'étiquette ;

La compatibilité des diluants : La précipitation du PIV dans la solution, l'absorption sur les récipients d'injection et la stabilité doivent être abordées afin de fournir des informations appropriées et utiles pour l'étiquetage.

(o) Rapport de validation du processus ;

(p) Rapport de validation analytique ;

(q) Rapport de stabilité comprenant :

- Le protocole d'étude,
- les spécifications,
- la méthode analytique,
- Description du système de fermeture du récipient pour les diluants,
- les conditions de stockage (température et humidité relative),
- Résumé des résultats pour au moins trois lots de diluants,
- Période de validité proposée,
- Les documents de stabilité doivent être fournis sur un document officiel recon signé par le personnel responsable et daté avec le numéro de contrôle de la version.

3.3. D.1. Données qualitatives et quantitatives

Une liste complète de tous les composants des diluants (le cas échéant) doit être fournie conformément au tableau 1 ci-dessous. Le nom des diluants, la quantité par unité de dosage et la ou les raisons de l'inclusion de chaque excipient (le cas échéant) doivent être indiqués.

Tableau 1 : Composition du (des) diluant(s) de reconstitution

Nom	Quantité par dosage unitaire	Quantité par lot	Spécifications/texte de référence	Raisons de l'inclusion

MODULE 4 : SECURITE

4.1 Table des matières du module 4

4.2 Rapport d'études

Les rapports des essais au laboratoire et des essais sur le terrain réalisés pour démontrer tous les aspects de la sécurité du produit pendant son utilisation, ainsi que les conclusions, doivent être fournis.

Les rapports relatifs aux essais au laboratoire et aux essais sur le terrain doivent être rédigés dans l'ordre des rubriques ci-dessous :

- (a) Titre de l'essai, avec numéro de référence ;
- (b) Introduction comprenant un énoncé des objectifs de l'étude d'essai ;
- (c) Référence aux monographies pertinentes ;
- (d) Nom(s) et adresse(s) professionnelle(s) du personnel clé et localisation de l'institut de recherche participant à l'étude ;
- (e) Dates de début et de fin de l'essai ou de l'étude ;
- (f) Résumé ;
- (g) Matériel et méthodes ;
- (h) Résultats ;
- (i) Discussion ;
- (j) Conclusion ;
- (k) Références.

4.2.1 Essais de laboratoire

Pour des conseils sur la manière de concevoir et de contrôler ces études, voir le document CVMP/VICH/359665/2005, VICH GL44 : « Target animal safety for veterinary live and inactivated vaccines » (Sécurité des animaux cibles pour les vaccins vétérinaires vivants et inactivés).

4.2.1.2 Etudes de toxicité par surdosage

Le produit immunologique vétérinaire doit être administré à une surdose (normalement 10 fois la dose recommandée pour les vaccins vivants et 2 fois pour les vaccins inactivés) par la voie d'administration recommandée à chaque espèce chez laquelle il est destiné à être utilisé. Les animaux doivent être surveillés quotidiennement pendant 14 jours, en observant et en enregistrant des critères objectifs tels que la température rectale, la réaction au point d'injection et l'effet sur les performances.

4.2.1.3 Études de toxicité à doses répétées

L'innocuité du produit vétérinaire immunologique doit être démontrée en tenant compte du nombre de doses susceptibles d'être utilisées par l'animal au cours de sa vie.

Par exemple, si le calendrier de vaccination prévoit un cycle primaire de deux doses suivi d'un rappel annuel unique, le test d'administration répétée doit consister en trois doses distinctes. Les doses peuvent être administrées à deux semaines d'intervalle par la voie d'administration recommandée pour chaque espèce chez laquelle le vaccin est destiné à être utilisé. Cette étude peut être réalisée en même temps que l'étude à dose unique. Les animaux doivent être surveillés quotidiennement pendant 14 jours après chaque administration, en observant et en enregistrant des critères objectifs tels que la température rectale, la réaction au point d'injection et l'effet sur les performances.

4.2.1.4 Autres études d'innocuité (pour les vaccins vivants atténués)

a) Multiplication de la souche vaccinale

Il convient d'étudier l'excrétion et la multiplication de la souche vaccinale entre les animaux vaccinés et les animaux non vaccinés et d'évaluer les implications des résultats.

b) Dissémination chez l'animal vacciné

Des études visant à démontrer si la souche vaccinale est présente dans les sécrétions animales ou les tissus de l'animal vacciné doivent être menées.

c) Sécurité d'un vaccin vivant atténué contre le retour à la virulence

Ces études doivent être menées conformément aux lignes directrices suivantes CVMP/VICH/1052/2004, VICH GL41 : "Target animal safety : Examination of live

Veterinary vaccines in target animals for absence of reversion to virulence."

d) Recombinaison ou réassortiment génomique des souches

La probabilité de recombinaison ou de réassortiment génomique avec des souches de terrain ou d'autres souches doit être examinée.

4.2.2. Sécurité sur le terrain

L'innocuité du produit vétérinaire immunologique doit être évaluée au cours d'essais sur le terrain. L'innocuité et l'efficacité peuvent être évaluées au cours du même essai. Les lots utilisés dans les essais doivent être fabriqués selon la méthode décrite à la section 3.2. P.3. Pour des conseils spécifiques sur la sécurité pour l'environnement, il convient de se référer au document :

CVMP/074/95 « Environmental risk assessment for immunological veterinary products » (évaluation des risques pour l'environnement des produits vétérinaires immunologiques).

4.2.3 Autres questions de sécurité à prendre en considération

4.2.3.1 Sécurité pour l'utilisateur

Pour des conseils spécifiques sur la sécurité de l'utilisateur, se référer à la directive CVMP/54533/06 : « Sécurité de l'utilisateur des produits immunologiques vétérinaires »

4.2.3.2 Sécurité pour l'environnement

Pour des conseils spécifiques sur la sécurité environnementale, veuillez consulter le document CVMP/074/95 « Évaluation des risques environnementaux pour les produits immunologiques vétérinaires ».

4.2.3.3 Sécurité des résidus

Les études sur les résidus ne sont normalement pas requises pour les produits immunologiques vétérinaires, mais les effets des résidus des composants du vaccin, tels que les adjuvants ou les organismes zoonotiques vivants utilisés comme antigènes, doivent être pris en compte si nécessaire. Un délai d'attente approprié doit être prévu si nécessaire.

4.2.3.4 Interactions

L'innocuité de l'administration du produit immunologique vétérinaire en même temps ou au même endroit qu'un autre produit immunologique vétérinaire doit être démontrée si une recommandation en ce sens doit figurer dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Pour des conseils spécifiques sur la sécurité des vaccins combinés et des associations de médicaments vétérinaires immunologiques, il convient de se référer au document CVMP/IWP/594618/2010, « Requirements for combined vaccines and associations of immunological veterinary medicinal products (IVMPs) » (Exigences relatives aux vaccins combinés et aux associations de médicaments vétérinaires immunologiques).

MODULE 5 : EFFICACITÉ

5.1 Table des matières du module

5.2. Rapports d'études d'efficacité

Tests effectués sur l'espèce animale cible afin de démontrer l'efficacité du PIV dans le cadre des indications pour lesquelles elle sera utilisée ; les détails des études suivantes doivent être fournis. Des rapports sur l'éventail des études réalisées chez les espèces cibles sont normalement exigés.

5.2.1 Efficacité au laboratoire

5.2.1.1 Études cliniques contrôlées sur l'efficacité (études sur les produits immunologiques vétérinaires)

La preuve de l'efficacité dans des conditions contrôlées reproductibles doit être apportée. L'efficacité doit normalement être démontrée par l'administration d'une infection de provocation avec une souche hétérologue. S'il a été démontré que la protection contre l'infection de provocation est en corrélation avec la sérologie, il peut être possible de démontrer l'efficacité par des méthodes sérologiques.

Le(s) lot(s) utilisé(s) dans les études d'efficacité au laboratoire doit (doivent) être fabriqué(s) et testé(s) selon les méthodes décrites au point 3.2.P.3 du dossier et doit (doivent) contenir la quantité minimale d'antigène autorisée pour la libération des lots. Il doit être administré à l'espèce cible selon la dose et la voie d'administration recommandées.

5.2.1.2 Études de compatibilité

Le cas échéant, des données doivent être fournies sur les études suivantes :

- (a) Études sur les interactions bénéfiques potentielles avec d'autres médicaments intraveineux administrés en même temps.
- (b) Études sur la diminution potentielle de l'efficacité en cas d'administration simultanée d'autres médicaments intraveineux (interférence).

Chaque rapport d'étude clinique individuelle doit comprendre les informations suivantes :

- (a) identité et qualifications du personnel clé impliqué ;
- (b) lieu(x) de l'étude ;
- (c) date(s) de l'étude ;
- (d) conception de l'étude ;
- (e) sélection des animaux (critères d'inclusion et d'exclusion) ;
- (f) Sélection des contrôles ;
- (g) sélection du traitement de contrôle (le cas échéant) ;

- (h) Nombre d'animaux concernés ;
- (i) Variables de réponse - points finaux ;
- (j) Détails sur la randomisation, l'aveuglement, la conformité et les justifications ;
- (k) Traitements administrés - identité et qualité des produits expérimentaux et des produits de contrôle utilisés, dosage utilisé, durée du traitement, durée des périodes d'observation, tout traitement concomitant et sa justification ;
- (l) Méthodes d'analyse pour la détermination des anticorps si la sérologie est applicable comme mesure de l'efficacité ;
- (m) l'analyse des résultats, y compris l'analyse statistique ;
- (n) La ou les indication(s) proposée(s) pour le produit doivent être indiquées ;
- (o) Discussions et conclusions sur l'efficacité et la sécurité.

5.2.2 Efficacité sur le terrain

Le produit vétérinaire immunologique doit être testé dans le cadre d'essais contrôlés sur le terrain. Le(s) lot(s) utilisé(s) dans les essais sur le terrain doit (doivent) être fabriqué(s) et testé(s) selon les méthodes décrites à la section 3.2.P.3 du dossier. Il doit être administré à l'espèce cible selon la dose et la voie d'administration recommandées.

Pour des conseils spécifiques sur la conduite des essais d'efficacité sur le terrain, il convient de se référer au document :

EMA/CVMP/852/99, "Field trials with veterinary vaccines".

ANNEXES

ANNEXE I : FORMULAIRE DE DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE PRODUIT(S) IMMUNOLOGIQUE(S) VÉTÉRINAIRE(S)

Numéro de la demande :	Réservé à l'usage officiel (ABREVPA)
Date de dépôt du dossier :	
<i>Conclusion de l'évaluation</i> <i>Si le dossier est RECOMMANDÉ, préciser :</i> • Emballage primaire et durée de conservation du produit, • Conditions de stockage du produit et précautions particulières • Catégorie de distribution	RECOMMANDÉ (pas de questions en suspense) QUESTION SOUMISE/REJETÉE (Veuillez supprimer ce qui ne s'applique pas)
MODULE 1 : INFORMATIONS ADMINISTRATIVES	
PARTICULARITES DU PRODUIT IMMUNOLOGIQUE VÉTÉRINAIRE (PIV)	
1.1	Type de produit de la demande : Nouveau Générique Renouvellement
1.2	Nom commercial (de marque)
1.3	Dénomination commune internationale (DCI) de la substance immunogène
1.4	Concentration de substance(s) immunogène(s) par unité de forme posologique :
1.5	Nom et adresse (physique et postale) du demandeur

(Société ou industrie) Nom : Adresse : Pays : Téléphone : E-Mail :	
1.6	Forme posologique et voie d'administration

1.6.1	Forme posologique :
1.6.2	Voie(s) d'administration :
1.7	Conditionnement/taille de l'emballage :
1.8	Description visuelle (Ajouter autant de lignes que nécessaire)
1.9	Durée de conservation proposée (en mois)
1.9.1	Durée de conservation proposée (après reconstitution ou dilution) (le cas échéant) :
1.9.2	Durée de conservation proposée (après la première ouverture du récipient) :
1.9.3	Conditions de stockage proposées :
1.9.4	Conditions de stockage proposées après la première ouverture :

1.11	Groupe pharmaco thérapeutique et code ATC
1.11.1	Groupe pharmacothérapeutique :
1.11.2	Code ATC : (Veuillez utiliser le code ATC actuel)
1.11.3	Si aucun code ATC n'a été attribué, veuillez indiquer si une demande de code ATC a été introduite : ☐
1.12	Catégorie de distribution : ☐ MPO (médicaments prescrits sur ordonnance) sauf indication contraire : fournir justification
1.13	Pays d'origine :
1.14	Autorisation de mise sur le marché du produit dans le pays d'origine (Joindre certificat de produit pharmaceutique délivré par l'Autorité nationale de régulation des médicaments). Si le produit n'est pas enregistré, en indiquer les raisons
☐ Autorisé Pays : Date de l'autorisation (jj-mm-aaaa) : Nom de propriétaire : Numero d'autorisation : ☐ Refusé	☐ Retiré (par le demandeur après autorisation) Pays : Date de retrait (jj-mm-aaaa) : Nom de propriétaire : Raison du retrait : ☐ Suspendu/révoqué (par l'autorité compétente)

Handwritten signature

Pays : Date du refus (jj-mm-aaaa) : Motif du refus :	(autorité) Pays : Date de suspension/révocation (jj-mm-aaaa) : Motif De la suspension/révocation: Nom du propriétaire :
1.15	Dresser la liste des autorités de régulation où le vaccin est approuvé.
1.16	Nom(s) et adresse(s) physique(s) complète(s) du/des fabricant(s)
1.16.1	Nom(s) et adresse(s) physique(s) du site de fabrication du produit vétérinaire immunologique (PIV), y compris la libération finale du produit si elle diffère de celle du fabricant. Les sites alternatifs doivent également être déclarés ici. Tous les sites de fabrication impliqués dans le processus de fabrication de chaque étape du produit vétérinaire immunologique, en précisant le rôle de chacun, y compris les sites de contrôle de la qualité et d'essais en cours de fabrication, doivent être énumérés. (Ajouter autant de lignes que nécessaire)
Nom : Nom de l'industrie : Adresse : Pays : Téléphone : E-Mail :	

1.16.2	Nom(s) et adresse(s) physique(s) du (des) fabricant(s) de la substance immunogène active (Ajouter autant de lignes que nécessaire) Tous les sites de fabrication intervenant dans le processus de fabrication de chaque source de substance immunogène active, y compris les sites de contrôle de la qualité / d'essais en cours de fabrication, doivent être énumérés.
Nom: Nom de l'industrie: Adresse: Pays: Telephone: E-Mail:	
1.17	Nom et adresse (physique et postale) du représentant technique local, le cas échéant.
Nom: Nom de l'industrie: Adresse: Pays: Telephone: E-Mail:	
1.18	Nom et adresse (physique et postal) de la personne ou de la société responsable de la pharmacovigilance.
Nom: Nom de l'industrie: Adresse: Pays: Telephone: E-Mail:	

1.19		Composition qualitative et quantitative de(s) la substance(s) immunogène active et des excipients. Une note doit être donnée quant à la quantité à laquelle la composition se réfère (par exemple, par ml).	
Nom de l'immunogène(s)	Quantité / unité de dosage	Unité de mesure	Référence / norme de monographie
1.			
2.			
3			
Etc.			
Nom de(s) excipient(s)			
1.			
2.			
3.			
Etc			
Remarque : Un seul nom pour chaque substance doit être donné dans l'ordre de priorité suivant : DIC (dénomination internationale commune), Pharmacopée, nom commun, nom scientifique.			
1.20		Nom et adresse (physique et postale) des organisations de recherche clinique où les études cliniques du produit ont été réalisées.	
Nom: Nom de l'industrie: Adresse: Pays: Telephone: E-Mail:			

2.0 DÉCLARATION DU DEMENDEUR

Je soussigné(e) certifie que toutes les informations contenues dans le présent formulaire et dans la documentation qui l'accompagne sont, à ma connaissance, correctes, complètes et véridiques.

Je confirme en outre que les informations mentionnées dans mon dossier de demande sont disponibles pour vérification lors de l'inspection des BPF.

J'accepte également d'assurer la pharmacovigilance afin de contrôler la sécurité du produit sur le marché et de fournir à l'ABREVPA des rapports actualisés sur la sécurité.

Il est confirmé par la présente que les redevances seront payées/ont été payées conformément aux règles nationales/communautaires*

Nom :

.....

Fonction au sein de l'entreprise

:

Signature :

.....

Date:

Cachet officiel :

*** Note : Si les taxes ont été payées, joindre la preuve du paiement.**

ANNEXE II : RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT IMMUNOLOGIQUE VÉTÉRINAIRE

{Nom (inventé) du produit immunologique vétérinaire dosage et forme posologique <espèce cible>}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active<s> :

<Adjuvant(s):>

<Excipient(s):>

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME POSOLOGIQUE

4. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

4.1 Espèce cible

4.2. Indications d'utilisation, en précisant l'espèce cible

4.3. Contre-indications

<Aucune>

<Ne pas utiliser en...>

<Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) <, à l'(aux) adjuvant(s) > ou à l'un des excipients.>

4.4 Mises en garde spéciales

<pour chaque espèce cible>

<Aucune>.

4.5 Précautions particulières d'utilisation

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

<Non applicable>.

<Les {espèces} vaccinées peuvent excréter la souche vaccinale jusqu'à {x jours/semaines} après la vaccination. Pendant cette période, le contact de {espèces} immunodéprimées et non vaccinées avec des {espèces} vaccinées doit être évité>.

<La souche peut se propager à une {espèce}. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter la propagation de la souche vaccinale aux {espèces}>.

<Des mesures vétérinaires et d'élevage approprié doivent être prises pour éviter la propagation aux espèces sensibles.>

<{Les {espèces} non vaccinées en contact avec les {espèces} vaccinées peuvent réagir à la souche vaccinale et présenter des signes cliniques tels que}>.

Les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le produit immunologique vétérinaire aux animaux

<non applicable>

<En cas d'accident <d'auto-administration> <d'auto-injection> <d'ingestion> <de déversement sur la peau>, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.> <Les personnes présentant une hypersensibilité connue à {DIC} doivent <éviter tout contact avec le produit immunologique vétérinaire.> <administrer le produit avec prudence.>

<L'équipement de protection individuelle consistant à {spécifier} doit être porté lors de la manipulation du produit immunologique vétérinaire.>

<Le produit ne doit pas être administré aux femelles gestantes.

<Le vaccin peut être pathogène pour l'homme. Comme ce vaccin a été préparé avec des micro-organismes vivants atténués, des mesures appropriées doivent être prises pour éviter la contamination du manipulateur et des autres personnes qui collaborent au processus.

<Les {espèces} vaccinées peuvent excréter la souche vaccinale jusqu'à {x jours/semaines} après la vaccination. Il est conseillé aux personnes immunodéprimées d'éviter tout contact avec le vaccin et les animaux vaccinés pendant {la période}.

<La souche vaccinale peut être présente dans l'environnement jusqu'à {x jours/semaines}. Le personnel qui s'occupe des {espèces} vaccinées doit respecter les principes généraux d'hygiène (changement de vêtements, port de gants, nettoyage et désinfection des bottes) et prendre des précautions particulières lors de la manipulation de la litière provenant des {espèces} récemment vaccinées.

<A l'utilisateur :

Ce produit contient de l'huile minérale. Une injection accidentelle ou une auto-injection peut entraîner une douleur et un gonflement importants, en particulier en cas d'injection dans une articulation ou un doigt et, dans de rares cas, peut entraîner la perte du doigt concerné si une assistance médicale n'est pas fournie rapidement.

En cas d'injection accidentelle de ce produit, consultez rapidement un médecin, même si la quantité injectée est minime, et emportez la notice avec vous.

Si la douleur persiste plus de 12 heures après l'examen médical, consultez à nouveau un médecin.

Pour le médecin :

Ce produit contient de l'huile minérale. Même si de petites quantités ont été injectées, une injection accidentelle avec ce produit peut provoquer un gonflement intense, qui peut, par exemple, entraîner une nécrose ischémique et même la perte d'un doigt. Une intervention chirurgicale experte et PROMPTE est nécessaire et peut nécessiter une incision et une irrigation précoces de la zone injectée, en particulier en cas d'atteinte de la pulpe du doigt ou du tendon.

<Les effets à long terme du produit sur la dynamique des populations de bousiers n'ont pas été étudiés. Par conséquent, il est conseillé de ne pas traiter les animaux sur le même pâturage à chaque saison.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

4.7 Utilisation pendant la gestation, la lactation ou la ponte

<La sécurité du médicament vétérinaire n'a pas été établie au cours de la gestation, de la lactation ou de la ponte.

<Gestation>

<Peut être utilisé pendant la gestation>

<L'utilisation n'est pas recommandée (pendant toute ou partie de la gestation) >

<Ne pas utiliser (pendant toute ou partie de la gestation) >

<L'utilisation n'est pas recommandée pendant <la gestation> <la lactation>.

<Utiliser uniquement en fonction de l'évaluation des bénéfices/risques par le vétérinaire responsable.> <Les études de laboratoire sur {espèce} n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.>

<Les études de laboratoire sur <espèce> ont mis en évidence des effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.>

<Lactation:>

<Non applicable.>

<Les volailles en ponte>

<Ne pas utiliser chez les volailles en ponte <les oiseaux reproducteurs> et/ou dans les 4 semaines précédant le début de la période de ponte>.

<Fertilité:>

<Ne pas utiliser chez les animaux reproducteurs.>

4.8 Interaction avec des médicaments et autres formes d'interaction

<Aucune connue.>

<Aucune donnée disponible.>

<Aucune information n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de ce vaccin lorsqu'il est utilisé avec un autre médicament vétérinaire. La décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire doit donc être prise au cas par cas.

<Les données de sécurité et d'efficacité disponibles démontrent que ce vaccin peut être administré le même jour mais pas mélangé avec {description du/des produit(s) testé(s)}. >

<Des données de sécurité et d'efficacité démontrent que ce vaccin peut être administré au moins {X nombre de} <jours> <semaines> <avant> <après> l'administration de {description du/des produit(s) testé(s)}. >

<Aucune information n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de ce vaccin lorsqu'il est utilisé avec un autre médicament vétérinaire, à l'exception des produits mentionnés ci-dessus. La décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire doit donc être prise au cas par cas.

4.9 Quantités à administrer et voie d'administration

<Le vaccin ne doit pas être utilisé s'il y a description des signes visibles de détérioration>.

4.10 Surdosage (symptômes, procédures d'urgence, antidotes), si nécessaire

4.11 Période(s) de sevrage

<Non applicable>

<Non autorisé pour l'utilisation chez les animaux en lactation produisant du lait pour la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser chez les animaux en gestation destinés à produire du lait pour la consommation humaine dans les {X} mois précédant la mise bas.>

<Non autorisé pour l'utilisation chez les volailles pondeuses produisant des œufs pour la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser dans les {X} semaines précédant le début de la ponte.>

5. PROPRIÉTÉS IMMUNOLOGIQUES

Groupe pharmaco thérapeutique : {groupe}, code ATCvet : {plus bas niveau disponible (par exemple, sous-groupe pour une substance chimique)}

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

<Non applicable>

<En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires>

<Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires>, à l'exception du diluant ou d'autres composants <recommandés> <fournis> pour l'utilisation avec le produit>.

<Les données de sécurité et d'efficacité disponibles démontrent que ce vaccin peut être mélangé et administré avec {description du/des produit(s) testé(s)}. >

<Aucune connue.>

6.3 Durée de conservation

<Durée de conservation du produit immunologique vétérinaire tel qu'il est conditionné pour la vente>

<Durée de conservation après la première ouverture du conditionnement primaire>

<Durée de conservation après dilution ou reconstitution selon le mode d'emploi> <Durée de conservation après incorporation dans les farines ou les aliments en granulés>.

<6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans>

6.4 Précautions particulières de stockage

<Ne pas stocker au-dessus de <25 °C> <30 °C>>

<Conserver à une température inférieure à <25 °C> <30 °C>>

<Conserver au réfrigérateur (2 °C– 8 °C)>

<Conserver et transporter réfrigéré (2 °C– 8 °C)>*

<Conserver au congélateur {plage de température}>

<Conserver et transporter congelé {plage de température}>**

<Ne pas <réfrigérer> <ou> <congeler>>

<Protéger de la lumière>

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

<Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières pour l'élimination des produits immunologiques vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces produits

<Non applicable.>

<Tout produit immunologique vétérinaire non utilisé ou tout déchet dérivé de ces produits doit être éliminé conformément aux exigences locales.>

<Éliminer les déchets par ébullition, incinération ou immersion dans un désinfectant approprié approuvé par les autorités compétentes.>

< {Nom inventé} ne doit pas pénétrer dans les cours d'eau car cela peut être dangereux pour les poissons et autres organismes aquatiques>.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom et adresse}

< {Téléphone}>

< {Téléfax}>

< {E-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

< {DD/MM/YYYY}> < {DD mois YYYY}>...

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

{MM/YYYY} ou <mois YYYY>

11. INTERDICTION DE VENTE, DE FOURNITURE ET/OU D'UTILISATION

<Non applicable.>

<L'importation, la vente, la fourniture et/ou l'utilisation de {nom inventé} sont ou peuvent être interdites au Burundi en application de la politique nationale de santé animale. Toute personne ayant l'intention d'importer, de vendre, de fournir et/ou d'utiliser le <nom inventé> doit consulter l'Autorité Burundaise de Régulation des Produits Vétérinaires, des Pesticides et des Aliments « ABREVPA » en sigle.

ANNEXE III : ÉTIQUETAGE DES CONTENEURS

Étiquette de l'emballage primaire et, le cas échéant, de l'emballage secondaire

Tout récipient primaire et extérieur d'un produit immunologique vétérinaire doit être étiqueté en lettres indélébiles clairement lisibles en Français.

L'étiquette de l'emballage du récipient primaire et, le cas échéant, du récipient extérieur doit comporter au moins les éléments suivants :

- (a) le nom commercial du PIV ;
- (b) La voie d'administration ;
- (c) Une liste des substances actives (en utilisant les DIC le cas échéant) indiquant la quantité de chacune d'elles présente dans une unité de dosage, et une déclaration du contenu net du récipient, par exemple le nombre d'unités de dosage, le poids ou le volume ;
- (d) Indication(s) et dosage recommandé par espèce cible, dans la mesure du possible ;
- (e) Le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- (f) Les dates de fabrication et de péremption ;
- (g) les conditions de stockage ou les précautions de manipulation éventuellement nécessaires ;
- (h) le mode d'emploi et les avertissements ou précautions éventuellement nécessaires ;
- (i) A usage vétérinaire uniquement ;
- (j) Période de retrait, le cas échéant ;
- (k) Le nom et l'adresse du fabricant ;
- (l) Le nom et l'adresse de la société ou de la personne responsable de la mise sur le marché du produit, si elle est différente du fabricant ;

Pour les récipients d'une capacité inférieure ou égale à 10 ml qui sont commercialisés dans un emballage extérieur tel qu'un carton et qui portent toutes les informations requises, le récipient primaire ne doit contenir que les éléments (a), (b), (c), (e), (f), (g), (i), (j) et (k) - ou un logo qui identifie sans ambiguïté l'entreprise et le nom de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration.

Récipient pour petits paquets

Au minimum, les informations suivantes sont imprimées directement sur la plaquette thermoformée ou/et la bande :

- (a) Nom, dosage et forme pharmaceutique du PIV ;
- (b) Nom du fabricant ;
- (c) le numéro de lot attribué par le fabricant ;
- (d) Les dates de fabrication et de péremption.

ANNEXE IV : NOTICE

1. Nom du produit immunologique vétérinaire

{(Nom inventé) du produit, dosage, forme pharmaceutique <espèce animale cible>}

2. Composition qualitative et quantitative

Substance immunogène active<s> :

<Adjuvant(s)>

<Excipient(s) le cas échéant:>

La composition qualitative et quantitative doit être indiquée pour la (les) substance(s) active(s) immunogène(s) et les excipients dont la connaissance est essentielle pour l'administration sûre du produit.

Par exemple, les conservateurs doivent toujours être mentionnés avec leur numéro « E ». Les autres excipients ne doivent pas être mentionnés ici.

3.1 Composition qualitative

La dénomination commune internationale (DCI) doit être utilisée, accompagnée de son sel, de son dérivé ou de sa forme hydratée, le cas échéant. S'il n'existe pas de la DCI, il convient d'utiliser la dénomination de la pharmacopée. Si la substance ne figure pas dans la pharmacopée, il convient d'utiliser la dénomination commune usuelle. En l'absence de nom commun, il convient d'indiquer la désignation scientifique exacte. Les substances dépourvues de la DCI ou de désignation scientifique exacte doivent être décrites en indiquant comment et à partir de quoi elles ont été préparées. Les références à une qualité pharmacopée ne doivent pas être incluses.

Lorsque la substance active est présente sous la forme de la molécule mère, la terminologie standard doit être utilisée (par exemple, dexaméthasone, lévamisole).

Lorsque la substance active est présente sous forme de sel, de dérivé ou d'hydrate, il convient de l'indiquer clairement, par exemple : acétate de dexaméthasone, chlorhydrate de lévamisole.

3.2 Composition quantitative

La quantité de la substance active doit être exprimée par dose, par unité de volume ou par unité de poids.

Il est recommandé de donner une description visuelle de l'aspect du produit (par exemple, la couleur, les marques, la clarté et la forme) ou d'autres paramètres tels que le pH.

Exemples :

- Comprimé - « Comprimés blancs, circulaires, à bords biseautés, marqués "100" sur une face ».
- Solution injectable - « Solution injectable jaune pâle, limpide, pH 7,0 ».

Si le produit n'est pas présenté sous la forme pharmaceutique finale destinée à être administrée aux animaux, la forme pharmaceutique finale doit également être mentionnée, par exemple « poudre et solvant pour solution injectable ».

Dans le cas de comprimés conçus avec une ligne de marquage, il convient d'indiquer si le fractionnement reproductible des comprimés a été démontré ou non.

Exemples : - Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

- La ligne de démarcation est destinée à faciliter la déglutition et non à diviser les comprimés en doses égales.

4. Données cliniques

4.1 Espèce cible

L'espèce cible et, le cas échéant, la sous-catégorie doit être indiquée.

4.2 Indications d'utilisation, en précisant l'espèce cible

Les indications doivent être clairement définies pour l'espèce cible. Il convient d'indiquer clairement si le traitement est destiné à des fins prophylactiques, thérapeutiques ou diagnostiques.

4.3 Contre-indications

<Aucune>

<Ne pas utiliser dans...>

<Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) <, à l'adjuvant (aux adjuvants) > ou à l'un des excipients.>

4.4 Mises en garde spéciales pour chaque espèce cible

L'objectif de cette section est de fournir des informations claires sur la manière de garantir l'utilisation efficace du produit chez les animaux cibles. Les informations peuvent inclure des recommandations sur la manipulation des animaux, l'utilisation correcte du produit ou toute autre incidence sur l'efficacité du produit.

4.5 Précautions particulières d'utilisation

4.5.1 Précautions particulières d'emploi chez les animaux

L'objectif de cette section est de fournir des informations claires sur la manière de garantir une utilisation sûre du produit chez les animaux. La section doit inclure des informations sur les contre-indications relatives.

4.5.2 Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le produit immunologique aux animaux

Les risques résultant de la nature du produit, de sa préparation et de son utilisation, ainsi que tout risque résultant des caractéristiques particulières de l'utilisateur doivent être mentionnés ici.

Les éventuelles réactions d'hypersensibilité de l'utilisateur à l'un des excipients ou à des résidus du processus de fabrication doivent être mentionnées.

4.5.3 Autres précautions

Il convient d'inclure ici des informations concernant les réactions possibles du produit avec son environnement, par exemple l'impact sur l'environnement ou les réactions chimiques du produit avec les meubles ou les tissus.

Exemples :

Le solvant contenu dans ce produit peut tacher certains matériaux, notamment le cuir, les tissus, les plastiques et les surfaces finies. Laisser sécher le site d'application avant de permettre le contact avec ces matériaux.

Ce produit est hautement inflammable. Tenir à l'écart de la chaleur, des étincelles, des flammes nues ou d'autres sources d'inflammation. ... ne doit pas pénétrer dans les eaux de surface car il a des effets nocifs sur les organismes aquatiques.

Ne pas laisser les animaux traités nager dans les cours d'eau jusqu'à au moins ... heures/jours après l'administration.

"Les effets à long terme de YY sur la dynamique des populations de bousiers n'ont pas été étudiés. Par conséquent, il est conseillé de ne pas traiter les animaux sur le même pâturage chaque saison"

4.6 Réactions indésirables

Les réactions indésirables qui ont été décrites pour le(s) ingrédient(s) actif(s) ou leur classe pharmacologique et qui sont très rares ou se produisent avec une apparition tardive des signes cliniques. Ces effets peuvent ne pas avoir été observés en relation avec le produit, mais sont généralement reconnus comme étant attribuables à la classe pharmacologique. Le fait qu'il s'agit d'une attribution de classe doit être mentionné.

4.7 Utilisation pendant la gestation, la lactation ou la ponte

Afin de garantir une utilisation sûre du produit, l'utilisateur doit être informé des recommandations relatives à l'utilisation du produit chez les animaux en gestation, en lactation ou chez les volailles pondeuses.

4.8 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

<Aucune connue.>

<Aucune donnée disponible.>

<Aucune information n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de ce vaccin lorsqu'il est utilisé avec un autre médicament vétérinaire. La décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire doit donc être prise au cas par cas.>

<Les données de sécurité <et> d'efficacité disponibles démontrent que ce vaccin peut être administré le même jour mais pas en mélange avec {description du/des produit(s) testé(s)}.>

Des données de sécurité <et> d'efficacité sont disponibles et démontrent que ce vaccin peut être administré au moins {X nombre de} <jours> <semaines> <avant> <après> l'administration de {description du (des) produit(s) testé(s)}.>

<On ne dispose d'aucune information sur la sécurité et l'efficacité de ce vaccin lorsqu'il est utilisé avec un autre médicament vétérinaire, à l'exception des produits mentionnés ci-dessus. La décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire doit donc être prise au cas par cas.>

4.9 Dose(s) à administrer et voie d'administration

< La dose à administrer pour chaque espèce spécifiée et la voie d'administration doivent être indiquées}>

4.10 Surdosage (symptômes, procédures d'urgence, antidotes), si nécessaire

- Des signes tels que <description> peuvent apparaître chez <l'espèce cible> en cas de dépassement de la dose.

« Ne pas dépasser la dose recommandée ». (Effets qui ne se produisent pas dans le cadre d'un traitement normal). Et fournir des mesures correctives si disponibles

4.11 Délai(s) d'attente, le cas échéant

<Non applicable>

<Zéro jour>

<Viande et abats> <Lait> <Œufs> : {X} <heures> <jours>

< {Degrés jours}>

<Non autorisé pour l'utilisation chez les animaux en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser chez les animaux en gestation destinés à produire du lait pour la consommation humaine dans les {X} mois précédant la mise bas.>

<Non autorisé chez les oiseaux pondeurs produisant des œufs pour la consommation humaine.>

<Ne pas utiliser dans les {X} semaines suivant le début de la ponte.>

5. Propriétés pharmacologiques

Cette section doit commencer par indiquer le groupe thérapeutique, selon le système de classification ATCvet, et le groupe de substances auquel il appartient (code ATCvet).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'activité pharmacodynamique de la ou des substances actives doit être précisée, ainsi que le mécanisme d'action, sur la base des informations contenues dans le dossier de demande. En outre, des informations sur la résistance doivent être incluses dans cette section, le cas échéant.

5.2 Données pharmacocinétiques

Il convient de fournir des informations, pertinentes pour l'utilisation proposée du produit, sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion de la substance active dans chacune des espèces cibles.

5.3 Propriétés environnementales

Pour les produits susceptibles de pénétrer directement dans l'environnement, par exemple les produits immunologiques pour les poissons ou excrétés dans le fumier, il convient de fournir des informations générales sur les effets environnementaux. L'impact de la substance active ou des métabolites pertinents excrétés dans l'environnement doit être abordé. Il convient de fournir des informations sur la dégradation et les facteurs qui l'influencent (par exemple, la lumière, le pH, la température) et sur d'autres moyens de désactivation (par exemple, la liaison à la matière organique). L'accumulation possible dans l'environnement doit être abordée.

6. Caractéristiques pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Il convient de fournir une liste des excipients, exprimée uniquement sur le plan qualitatif. Tous les excipients présents dans le produit, même en faible quantité, doivent être mentionnés.

Dans le cas des pré-mélanges pour aliments médicamenteux, il convient d'indiquer les principaux supports entre parenthèses.

6.2 Incompatibilités

Lorsque des études d'incompatibilité n'ont pas été réalisées, et si cela est approprié pour le produit, une mise en garde doit être incluse <ne pas mélanger le produit avec d'autres médicaments> (par exemple, pour les produits parentéraux ou le pré-mélanges pour aliments médicamenteux). Dans les autres cas, le terme standard <Aucun connu> est utilisé.

Si l'incompatibilité n'est pas un problème en raison de la forme pharmaceutique du produit, par exemple les formes pharmaceutiques orales solides, le terme utilisé est <non applicable>.

6.3 Durée de conservation

<Durée de conservation du produit immunologique vétérinaire tel qu'il est conditionné pour la vente>

<Durée de conservation après la première ouverture du conditionnement primaire>

<Durée de conservation après dilution ou reconstitution selon les instructions>

<Durée de conservation après incorporation dans les farines ou les aliments en granulés>

<6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans>.

6.4. Précautions particulières pour l'élimination des produits immunologiques vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces produits, le cas échéant.

Cette section doit inclure les informations nécessaires à l'élimination en toute sécurité du produit non utilisé et de l'équipement utilisé pour l'administration du produit aux animaux. En outre, il convient de mentionner toute restriction relative à l'élimination des déchets provenant d'animaux traités.

7. Déclarant (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)

Indiquer le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que ses numéros de téléphone, de télécopie et son adresse électronique.

8. Date de révision du texte

À indiquer au moment de l'impression lorsqu'une modification des informations de prescription a été approuvée.

ANNEXE V : RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (RGQ)

Instructions générales

Le modèle de résumé global de la qualité (RGQ) doit être rempli pour les produits immunologiques vétérinaires (PIV) contenant des substances immunogènes actives.

Toutes les sections et tous les champs du modèle de RGQ applicables doivent être remplis.

Il est entendu que certaines sections et certains champs peuvent ne pas être applicables et qu'il convient de l'indiquer en inscrivant la mention « non applicable » dans la zone appropriée, accompagnée d'une note explicative.

L'utilisation de tableaux pour résumer les informations est encouragée, dans la mesure du possible. Les tableaux inclus dans le modèle peuvent être développés ou dupliqués (par exemple pour plusieurs points forts), si nécessaire.

Ces tableaux sont inclus à titre d'exemple pour illustrer la manière de résumer les informations. D'autres approches peuvent être utilisées pour résumer les informations si elles remplissent le même objectif.

Veuillez indiquer l'emplacement exact (numéro d'annexe) de tout document annexé dans les sections correspondantes du formulaire.

Voir les sections 1.5, 3 et 4 du «Ligne directrice relative à la soumission de la documentation pour l'enregistrement d'un produit immunologique vétérinaire (PIV) : Partie qualité» pour des instructions générales et détaillées sur la façon de remplir ce modèle.

Pour toute question concernant ce formulaire, veuillez contacter l'ABREVPA.

2.3. S Substance immunogène (nom, fabricant)

2.3. S.1 Informations générales, matériaux de départ et matières premières

2.3. S.1.1 Nomenclature

- (a) Nom(s) de l'OMSA/OMS ou de la pharmacopée
- (b) Nom biologique
- (c) Pour les vaccins combinés (noms des substances immunogènes)
- (d) Modification chimique/conjugaison de la substance immunogène

2.3. S.1.2 Structure

- (a) Formule structurale
- (b) Séquence schématique des acides aminés/formule moléculaire
- (c) Masse moléculaire relative

2.3. S.1.3 Caractérisation physico-chimique et activité biologique

3.2. S.1.3.1 Caractérisation physico-chimique

3.2. S.1.3.2 Activité biologique

2.3. S.1.4 Description générale des matières premières d'origine biologique utilisées pour obtenir ou extraire la substance immunogène

2.3. S.1.5 Description générale des matières premières

2.3. S.1.6 Certificats analytiques signés par le fabricant et le demandeur.

2.3. S.2 Fabrication de la substance immunogène (nom, fabricant)

2.3. S.2.1 Fabricant(s)

(a) Nom, adresse et responsabilité (par exemple, fabrication, conditionnement, étiquetage, essais et stockage) de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation de production proposé participant à ces activités :

Nom et adresse (y compris bloc(s)/unité(s))	Responsabilités

(b) Autorisation de fabrication pour la production de la substance immunogène active et, le cas échéant, certificat de conformité aux BPF (les informations relatives aux BPF doivent être fournies dans le module 1) :

2.3. S.2.2 Procédé de fabrication de la substance immunogène

- (a) Organigramme du procédé de fabrication
- (b) Description narrative du procédé de fabrication (es)
- (c) Étapes de la mise en attente en cours de fabrication
- (d) Description du système d'identification des lots
- (e) Description et validation du processus d'inactivation ou de détoxification
- (f) Description du processus de purification
- (g) Description du procédé de conjugaison

- (h) Stabilisation de la substance immunogène
- (i) Retraitement (le cas échéant)
- (j) Procédure de remplissage

2.3. S.2.3. Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires

- (a) Étapes critiques du processus et contrôles effectués
- (b) Description des procédures d'échantillonnage

2.3. S.2.4 Validation et/ou évaluation du procédé

2.3. S.3 Caractérisation de la substance immunogène

- (a) Détails des tests analytiques
- (b) Impuretés
 - (i) Impuretés liées au produit
 - (ii) Impuretés liées au processus

2.3. S.4 Contrôle de la substance immunogène

2.3. S.4.1 Spécifications

2.3. S.4.2 Description des procédures analytiques

2.3. S.4.3 Validation de la méthode analytique

2.3. S.4.4 Analyse des lots et cohérence de la production

2.3. S.4.5 Justification des spécifications de qualité

2.3. S.5 Normes ou matériaux de référence (nom, fabricant)

- (a) Source (y compris le numéro de lot) des étalons de référence primaires ou des matériaux de référence (par exemple Ph.Inter., Ph.Euro., Ph.Angleterre, Ph. Americaine, interne)
- (b) Caractérisation et évaluation des étalons de référence primaires ou des matériaux de référence non officiels (c'est-à-dire ne provenant pas d'une pharmacopée officiellement reconnue) (par exemple, élucidation de la structure, certificat d'analyse).
- (c) Description des contrôles de processus de l'étalon de référence secondaire (certificat d'analyse comparative et spectres IR par rapport à l'étalon primaire).

2.3. S.6 Emballage et système de fermeture du récipient de la substance immunogène

2.3. S.7 Stabilité de la substance immunogène

Composant et norme de qualité (et grade, si applicable)	Fonction	Concentration (conforme aux informations fournies sur l'étiquette)					
		Quantité par unité ou par ml	%	Quantité par unité ou par ml	%	Quantité par unité ou par ml	%
<compléter avec les titres appropriés							
Sous-total 1							
<compléter avec les titres appropriés							
Composant et norme de qualité (et grade, si applicable)	Fonction	Concentration (conforme aux informations fournies suretiquette)					
		Quantité par unité ou par ml	%	Quantité par unité ou par ml	%	Quantité par unité ou par ml	%
Subtotal 2							
Total							

(a) Protocole des études de stabilité

(b) Programme de stabilité ou engagement de stabilité

(c) Données de stabilité

(d) Conclusion des études de stabilité et conditions de stockage et de transport proposées

2.3. P PRODUIT IMMUNOGÈNE FINI (NOM, FABRICANT)

2.3. P.1 Description et composition

- (a) Description du produit immunogène fini
- (b) Composition du produit immunogène fini
- (c) Type de système de fermeture du récipient utilisé pour le PIF et les diluants de reconstitution qui l'accompagnent, le cas échéant :

2.3. P.2 Développement pharmaceutique

2.3. P.2.1 Compatibilité de la substance immunogène avec d'autres composants

2.3. P.2.2 Adjuvants, conservateurs, stabilisateurs et excipients

2.3. P.2.3 Développement du processus de fabrication

2.3. P.2.4 Système de fermeture du conteneur

2.3. P.3 Procédés de fabrication du produit immunogène fini

2.3. P.3.1 Fabricant(s)

- (a) Nom, adresse et responsabilité (par exemple, fabrication, emballage, étiquetage et essais) de chaque fabricant, y compris les sous-traitants et chaque site de production proposé ou installation participant à la fabrication et aux essais :

Nom et adresse (inclure le(s) bloc(s)/unité(s))	Responsabilité

- (b) Autorisation de fabrication, autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, certificat de conformité aux BPF de type OMSA/OMS (les informations relatives aux BPF doivent être fournies dans le module 1)

2.3. P.3.2 Composition du lot

Plus grande taille du lot commercial prévue :

Autres tailles des lots commerciaux prévues :

- (a) Liste de tous les composants du produit immunogène fini à utiliser dans le procédé de fabrication et leurs quantités par lot ;

2.3. P.3.3 Description du procédé de fabrication

- (a) Organigramme du procédé de fabrication
(b) Description narrative du procédé de fabrication, y compris le type d'équipement et la capacité de travail, les paramètres du procédé :

2.3. P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires

- (a) Résumé des contrôles effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et sur les produits intermédiaires isolés:

Étape (par exemple, granulation, compression, enrobage)	Tests de contrôle (paramètres/limites/fréquence des tests de contrôle)

2.3. P.3.5 Validation et/ou évaluation des processus

2.3. P.3.6 Description du système d'identification des lots

2.3. P.4 Contrôle de l'adjuvant, du conservateur, des stabilisateurs et des excipients

2.3. P.4.1 Spécifications

- (a) Résumé des spécifications

2.3. P.4.2 Procédures analytiques

Résumé des procédures analytiques pour les essais complémentaires

2.3. P.4.3 Validation des procédures analytiques

- (a) Résumé des informations relatives à la validation des procédures analytiques pour les essais supplémentaires (le cas échéant)

2.3. P.4.4 Justification des spécifications

- (a) Justification des spécifications (par exemple, évolution des essais, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, exclusion de certains essais, différences par rapport aux normes officinales officiellement reconnues).

2.3. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

- (a) Pour les PPF utilisant des excipients ne présentant pas de risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales, une lettre d'attestation le confirmant peut être trouvée dans;
- (b) Le(s) Certificat(s) de conformité au monographie de la Pharmacopée Européenne démontrant la conformité aux Encéphalopathies Spongiforme Transmissible peuvent être trouvés dans :2.3. P.4.6 Nouveaux excipients

2.3. P.5 Contrôle du produit immunogène fini

2.3. P.5.1 Spécifications du produit immunogène

2.3. P.5.2 Procédures analytiques

- (a) Résumé ou références des procédures analytiques

2.3. P.5.3 Validation des procédures analytiques

- (a) Résumé ou références aux informations relatives à la validation

2.3. P.5.4. Cohérence et analyse des lots

- (a) Description des lots:

Résistance et numéro du lot	Taille du lot	Date et lieu de production	Utilisation (par exemple, études cliniques, études de comparabilité, etc.)

2.3. P.5.5 Caractérisation et/ou détermination des impuretés

2.3. P.5.6 Justification des spécifications

3.2. P.5.7 Certificats d'analyse

2.3. P.6 Étalons ou matériaux de référence

- (a) Source (y compris le numéro de lot) des étalons de référence primaires ou des matériaux de référence (par exemple, Ph.Inter., Ph.Euro., Ph.Angleterre, Ph. Américaine, interne).
- (b) Caractérisation et évaluation des étalons ou matériaux de référence primaires non officiels.
- (c) Description des contrôles de processus de l'étalon de référence secondaire.

2.3. P.7 Système de fermeture des récipients

- (a) Description des systèmes de fermeture du contenant, y compris le nombre d'unités ou la taille de remplissage, la taille ou le volume du contenant:

Description compris matériaux composition)	(y les de	Degré de concentration	Nombre d'unités ou de taille remplissage	Taille du contenant (par exemple, 1 ml, 2 ml, 5 ml, etc.)
 				
				
				
				

2.3. P.8 Stabilité du produit immunogène fini

2.3. P.8.1 Protocoles et résultats de l'étude de stabilité justifiant la période de validité proposée.

- (a) Résumé des paramètres des essais accélérés et à long terme (p. ex. études réalisées):

Conditions de stockage (°C, % HR)	Résistance et numéro du lot	Taille du lot	Système de fermeture des conteneurs	Intervalle proposé et complété (et des tests)

(b) Déclaration de stockage et durée de conservation proposées (conditions de stockage et période d'utilisation, le cas échéant):

Système de fermeture du conteneur	Déclaration de stockage	Durée de conservation

2.3. P.8.2 Programme de stabilité post-approbation

(a) Protocole de stabilité pour les lots primaires de stabilité, les lots d'engagement et les lots encours

2.3. P.8.3 Données de stabilité

(b) Les résultats de stabilité réels doivent être fournis dans le Module 3.

(c) Résumé des procédures analytiques et informations de validation pour les procédures non résumées précédemment au point 2.3.P.5 (par exemple, procédures analytiques utilisées uniquement pour les études de stabilité).

(d) Données justifiant les cycles de congélation-décongélation recommandés

2.3. P.8.4 Description des procédures utilisées pour garantir la chaîne du froid