

DECISION

**du Comité de Ministres de l'Union économique Benelux
relative à l'harmonisation des législations en matière de spécialités
pharmaceutiques et de médicaments préfabriqués à usage humain**

M (77) 12

Le Comité de Ministres de l'Union économique Benelux,

Vu l'article 1er du Protocole relatif à la suppression des contrôles et formalités aux frontières intérieures du Benelux et à la suppression des entraves à la libre circulation, signé à La Haye le 29 avril 1969,

Vu la Décision du Comité de Ministres de l'Union économique Benelux du 18 octobre 1972, M (72) 21, relative à l'harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préfabriqués à usage humain mis ou destinés à être mis sur le marché des trois pays du Benelux,

Considérant que les objectifs de ladite Décision doivent être élargis en vue d'introduire dans les trois pays, au plus tard le 1er janvier 1981, une législation harmonisée en vue de la libre circulation de toutes les spécialités pharmaceutiques et de tous les médicaments préfabriqués à usage humain,

Considérant en outre qu'en vue de tenir compte des directives des Communautés européennes, il est apparu nécessaire de modifier ladite Décision et le Règlement qui y est annexé,

A pris la présente décision :

Article 1^{er}

1. Les Gouvernements des trois pays du Benelux adaptent leurs législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préfabriqués à usage humain, dénommés ci-après « médicaments », aux dispositions du Règlement annexé à la présente Décision.
2. Toutefois, pour les « médicaments » qui sont mis ou qui sont destinés à être mis sur le marché d'un seul des pays du Benelux l'autorité de ce pays pourra déroger aux dispositions du Chapitre II dudit Règlement.

Article 2

Les Gouvernements des trois pays du Benelux appliqueront leurs législations adaptées conformément à l'article 1er, alinéa 1 :

a) à partir du 1er janvier 1978 :

1° aux « médicaments » contenant une substance nouvelle pour lesquels une demande d'enregistrement est introduite après cette date ;
par « substance nouvelle », il y a lieu d'entendre une substance active qui, au moment de la demande d'enregistrement, n'est pas encore présente dans un médicament mis dans le commerce dans les pays du Benelux dans lequel la demande est introduite ;

2° aux « médicaments » pour lesquels une demande d'enregistrement a été introduite avant le 1er janvier 1978 conformément aux articles 2 et 3 de la Décision du Comité de Ministres du 18 octobre 1972, M (72) 21 ;

3° aux « médicaments » faisant l'objet d'une demande d'enregistrement introduite conformément à l'article 9 de la Directive 75/319/CEE ;

b) à partir du 1er janvier 1981 à tous les « médicaments » pour lesquels une demande d'enregistrement est introduite après cette date ;

c) la date du 1er janvier 1981 citée sous b) pourra être avancée par le Comité de Ministres sur proposition du Groupe de travail ministériel de la Santé publique.

Article 3

Un « médicament » enregistré avant le 1er janvier 1981 dans un des trois pays du Benelux peut rester sur le marché de ce pays tel qu'il y a été enregistré, sauf décision contraire de l'autorité compétente qui a accordé l'enregistrement.

Article 4

La recevabilité de la demande visée à l'article 21 du Règlement ainsi que de la demande de modification à apporter au dossier visée à l'article 25 du Règlement, est subordonnée au versement d'une redevance par le demandeur.

Article 5

Un « médicament » pour lequel, avant le 1er janvier 1981, une demande d'enregistrement est à l'examen auprès d'une des autorités compétentes des pays du Benelux peut rester, une fois l'enregistrement acquis, sur le marché du pays en cause tel qu'il y a été enregistré sauf décision contraire de l'autorité compétente qui a accordé l'enregistrement.

Article 6

Restent valables les autorisations de mise sur le marché obtenues conformément aux dispositions du Règlement annexé à la Décision du Comité de Ministres M (72) 21 du 18 octobre 1972 relative à l'harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préfabriqués à usage humain mis ou destinés à être mis sur le marché des trois pays du Benelux, sauf décision différente de l'autorité nationale compétente, prise sur avis du Service commun Benelux d'Enregistrement des Médicaments.

Article 7

1. La présente Décision remplace, au 1er janvier 1978, la Décision du Comité de Ministres M (72) 21 du 18 octobre 1972 relative à l'harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préfabriqués à usage humain mis ou destinés à être mis sur le marché des trois pays.
2. Toutefois, les demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites avant le 1er janvier 1978 sur base des dispositions de la Décision visée à l'alinéa 1, M (72) 21, et sur lesquelles le Service commun n'a pas encore émis d'avis, seront traitées suivant les dispositions de cette Décision.

Article 8

Les Gouvernements des trois pays du Benelux suivent les avis émis par le Service commun Benelux d'Enregistrement des Médicaments concernant l'octroi, la modification, le refus ou le retrait des autorisations visées à l'article 20 du Règlement.

Article 9

1. La présente Décision entre en vigueur le jour de sa signature.
2. Chacun des trois Gouvernements fera rapport au Comité de Ministres sur les mesures qui ont été prises pour l'exécution des différentes dispositions de la présente Décision.

Le texte des mesures d'exécution nationales sera joint à ce rapport.

FAIT à Luxembourg le 30 novembre 1977.

Le Président du Comité de Ministres,

G. THORN

REGLEMENT
relatif aux spécialités pharmaceutiques et aux médicaments préfabriqués
à usage humain
M (77) 12, Annexe

CHAPITRE I
Dispositions générales

Article 1^{er}

Pour l'application du présent Règlement, il faut entendre par :

1. **Médicament** : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme, est également considérée comme médicament.
2. **Spécialité pharmaceutique** : Tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.
3. **Médicament préfabriqué** : Tout médicament, à l'exception de la spécialité pharmaceutique, préparé à l'avance, mis sur le marché sous forme pharmaceutique.
4. **Spécialité pharmaceutique et médicament préfabriqué contenant une substance nouvelle** : Toute spécialité pharmaceutique ou tout médicament préfabriqué à usage humain pour lequel une demande d'octroi d'autorisation de mise sur le marché a été introduite, renfermant un principe actif qui, au 1^{er} janvier 1978, ne se rencontre pas encore dans une spécialité pharmaceutique ou médicament préfabriqué à usage humain mis sur le marché du pays du Benelux où la demande est introduite.
5. **Substance** : Toute matière, quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être : humaine, telle que :
le sang humain et les produits dérivés du sang humain ;
animale, telle que :
les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang, etc... ;
végétale, telle que :
les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction, etc... ;
chimique, telle que :
les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse.

6. **Fabrication** : Toute opération destinée à assurer la préparation d'un médicament sous forme pharmaceutique, jusque et y compris le conditionnement et l'apposition des étiquettes, en vue de le mettre dans le commerce comme spécialité pharmaceutique ou comme médicament préfabriqué.
7. **Importation** : Toute opération ayant pour effet d'introduire sur le territoire d'un pays du Benelux, une spécialité pharmaceutique ou un médicament préfabriqué destiné à des fins commerciales et provenant d'un pays autre qu'un Etat membre de la C.E.E.
8. **Lot de fabrication** : L'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'un même cycle de fabrication ou soumise à une même opération de stérilisation. La caractéristique essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité. Celle-ci est déterminée par l'utilisation d'une même masse initiale, conforme aux normes établies et des moyens mécaniques adoptés.
9. **Forme pharmaceutique** : Toutes les formes usitées en vue de l'administration ou de l'application d'un médicament.

Article 2

Les dispositions du présent Règlement ne s'appliquent à l'importation et à la fabrication que des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués, appelés ci-après « médicaments », à l'exclusion des préparations réalisées par le pharmacien dans son officine, si elles ne sont délivrées que par lui au détail et sans publicité, ainsi qu'à l'exclusion des vaccins, toxines ou sérums, des médicaments à base de sang humain ou de composants de sang, des isotopes radioactifs et des médicaments homéopathiques.

Elles s'appliquent également aux médicaments sous forme d'échantillons médicaux.

CHAPITRE II

Fabrication et importation

Article 3

La fabrication et l'importation sont subordonnées à l'octroi d'une autorisation délivrée par l'autorité compétente du pays où a lieu la fabrication ou l'importation.

Article 4

Afin d'obtenir l'autorisation visée à l'article trois, le fabricant ou l'importateur introduit une demande auprès de l'autorité compétente du pays du Benelux où il est établi.

Article 5

Les demandes d'autorisation doivent comporter :

- 1° les nom, prénoms ou raison sociale, le domicile ou siège social du demandeur ;
- 2° la désignation du ou des endroits où les opérations sont effectuées ;
- 3° la nature de ces opérations ;
- 4° la description des locaux, de l'outillage industriel et de l'appareillage scientifique dont dispose le demandeur ;
- 5° la liste avec indication de la qualification du personnel technique que le demandeur emploie.

Article 6

Outre les renseignements visés à l'article 5 :

- 1° le demandeur d'une autorisation de fabrication doit donner la liste des spécialités pharmaceutiques et médicaments préfabriqués qu'il désire fabriquer et le type de ses fabrications ;
- 2° le demandeur d'une autorisation d'importation doit donner la liste des spécialités pharmaceutiques et médicaments préfabriqués qu'il désire importer ainsi que le nom et l'adresse de la firme productrice.

Article 7

Toute modification survenue ou à apporter aux éléments ayant servi de base à l'octroi d'une autorisation prévue à l'article 3 doit être portée immédiatement et par écrit à la connaissance du Ministre qui a octroyé l'autorisation et qui décide si une modification de l'autorisation s'impose.

Article 8

La demande d'autorisation fait l'objet d'une enquête et d'un rapport dressé par un fonctionnaire-pharmacien appartenant à l'Inspection compétente.

Ce fonctionnaire peut, lors de l'enquête, se faire assister par tout autre agent de l'Etat.

Article 9

Les détenteurs d'une des autorisations prévues à l'article 3 sont tenus :

- 1° de disposer du personnel nécessaire pour effectuer les opérations autorisées et les contrôles imposés ;

- 2° de veiller à ce que les opérations autorisées s'effectuent dans des conditions sanitaires irréprochables tant en ce qui concerne les personnes que les locaux et l'outillage ;
- 3° de disposer des locaux, de l'outillage industriel et de l'appareillage scientifique appropriés à l'ampleur et à la diversité des opérations autorisées ainsi qu'aux contrôles imposés ;
- 4° de veiller à ce que pendant le cours des opérations autorisées les locaux ne servent pas à d'autres fins ;
- 5° de veiller à ce que les locaux, le matériel et l'appareillage destinés à la fabrication, au transport et à la conservation des matières premières, produits semi-fabriqués et produits finis ne puissent pas altérer la nature de ceux-ci ;
- 6° de ne vendre, offrir en vente, répartir ou céder des spécialités pharmaceutiques et médicaments préfabriqués qu'aux personnes autorisées en vertu des législations en vigueur dans les pays du Benelux de destination.

Article 10

- 1° Outre les obligations visées à l'article 9, les détenteurs d'une autorisation prévue à l'article 3 sont tenus de confier à un pharmacien responsable, dûment autorisé par l'autorité compétente, la surveillance effective des opérations prévues à l'article 13 et notamment l'analyse des matières premières et des médicaments ainsi que le contrôle de leur qualité et de leur conformité aux lois et règlements.

Sauf si la législation du pays exclut le partage des responsabilités, le détenteur d'une autorisation de fabrication peut confier la surveillance effective à plus d'un pharmacien responsable, à condition de définir convenablement la responsabilité de chacun dans la demande d'autorisation, après accord de l'autorité compétente.

- 2° Sauf dans le cas visé sous le § 3, b ci-dessous le pharmacien responsable ne peut prêter ses services qu'à un seul détenteur d'autorisation. Lorsqu'il exerce cette fonction, il ne peut, soit directement, soit indirectement gérer une officine, ni y être occupé.
- 3° A la demande du détenteur de l'autorisation, le Ministre peut, notamment quand le détenteur d'autorisation ne dispose pas de l'appareillage nécessaire ou que l'importateur ne dispose pas d'un pharmacien responsable, permettre que l'analyse des médicaments et le contrôle de leur conformité soient :
 - a. confiés à un laboratoire agréé ;
 - b. exécutés par un pharmacien au service d'un autre détenteur d'autorisation installé dans un des trois pays du Benelux qui met sur le marché la même spécialité pharmaceutique ou le même médicament préfabriqué de la même provenance .

4° Pour être agréé par l'autorité compétente, le laboratoire doit :

- être installé dans un des trois pays du Benelux ;
- disposer du matériel et des locaux appropriés ;
- être sous la direction effective d'un pharmacien occupé à temps plein ;
- disposer du personnel scientifique et des techniciens indispensables.

Article 11

Outre les dispositions visées à l'article 9, les détenteurs d'une autorisation de fabrication et/ou d'importation sont tenus :

- 1° de conserver à la disposition de l'autorité compétente pendant cinq ans, les documents relatifs au contrôle visés aux articles 13 et 14 ;
- 2° de veiller à ce que le médicament qu'ils fournissent soit convenablement conditionné et scellé de telle sorte que le conditionnement ou le récipient renfermant le médicament ne puisse être ouvert sans endommager le scellé de façon apparente ;
- 3° de ne pas livrer leurs médicaments avant que la qualité et la conformité aux lois et règlements en aient été attestées par le pharmacien responsable dans le document prévu ou par un laboratoire agréé ;
- 4° de notifier, sans retard à l'autorité compétente par lettre recommandée à la poste, l'identité et l'adresse du pharmacien qu'ils désirent engager, la date de son entrée en service ou de la cessation de ses fonctions ;
- 5° de prendre toute disposition pour que le pharmacien responsable puisse assumer pleinement sa mission.

Article 12

Tout manquement grave à une des obligations incombant au fabricant ou à l'importateur, peut entraîner le retrait temporaire ou définitif, total ou partiel de l'autorisation qui lui a été accordée.

Article 13

Le pharmacien responsable est tenu :

§ 1. 1) pour les médicaments fabriqués en Benelux :

A. *Entièrement fabriqués en Benelux* :

- a) d'analyser ou de faire analyser sous sa surveillance effective les matières premières ;

- b) de surveiller la fabrication, y compris le conditionnement et l'apposition des étiquettes ;
- c) de prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter des substitutions ou des souillures des matières premières, des produits semi-fabriqués et des produits finis ;
- d) d'analyser ou de faire analyser sous sa surveillance effective le lot déterminé.

B. Importés « vrac » et seulement conditionnés en Benelux :

- a) de surveiller le conditionnement et l'apposition des étiquettes ;
 - b) d'analyser ou de faire analyser sous sa surveillance effective le lot terminé conformément aux exigences prévues au § 1.3.
- 2) pour chaque lot d'une spécialité pharmaceutique importé d'un autre Etat membre de la C.E.E. et répondant aux conditions prévues dans les Directives de la C.E.E. n° 65/65/C.E.E., 75/318/C.E.E. et 75/319/C.E.E., de vérifier, à l'aide des rapports de contrôle visés à l'article 22 de la Directive C.E.E. n° 75/319/C.E.E., si le médicament en cause a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences prévues dans cette dernière directive.

La disposition ci-dessus est d'application conforme aux lots d'un médicament préfabriqué importés d'un autre Etat membre des C.E. si les mêmes conditions que celles consignées dans les directives précitées sont appliquées en vertu de la législation de cet Etat membre relative aux médicaments préfabriqués.

Les lots importés d'un autre Etat membre de la C.E.E. d'un médicament préfabriqué ou d'une spécialité pharmaceutique pour autant que les conditions prévues dans les directives C.E.E. précitées ne sont pas remplies, doivent être contrôlés conformément aux dispositions du point 3 ci-dessous.

- 3) pour chaque lot d'un médicament importé d'un Etat non membre de la C.E.E., de procéder à l'analyse qualitative complète et à l'analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs conformément à la méthode présentée et agréée lors de l'enregistrement, et d'effectuer tous les autres essais et vérifications nécessaires pour assurer que, à tous égards, le médicament correspond au médicament tel qu'il a été enregistré.

- § 2. dans tous les cas d'attester la conformité des médicaments aux lois et règlements sur les médicaments ;
- § 3. de faire effectuer par un laboratoire agréé les contrôles et analyses pour lesquels il ne dispose pas de l'appareillage scientifique adéquat et pour lesquels le détenteur d'autorisation a reçu une dérogation de l'autorité compétente ;

§ 4. de tenir un document pour chaque lot de fabrication. Ce document doit reprendre notamment le nom du médicament, le numéro du lot, la composition, la quantité de matières premières utilisées avec le numéro de protocole d'analyse correspondant, la quantité fabriquée, la date du début et de la fin de fabrication. Ce document accompagnera la fabrication du médicament jusque et y compris l'apposition des étiquettes légales et portera la signature du pharmacien responsable.

Article 14

Le pharmacien responsable consigne également dans le document visé à l'article 13, par. 4, les opérations et analyses de contrôle effectuées, ainsi que leurs résultats. Il résume ces derniers par les mots « conforme » ou « non conforme » et signe ses conclusions.

Article 15

Le pharmacien responsable ou, à défaut, le détenteur d'autorisation, veille à ce qu'en cas de médicament fabriqué sur le territoire d'un des pays du Benelux un échantillon soit prélevé de toutes les matières premières utilisées ainsi que, dans tous les cas, un échantillon des produits finis soit prélevé, dont la conformité est attestée. Ces échantillons seront scellés et devront être suffisants pour en effectuer l'analyse complète.

En outre, en ce qui concerne le produit fini, l'échantillon devra être représentatif du lot de fabrication et sera constitué d'au moins un exemplaire du conditionnement tel qu'il est mis sur le marché.

Ces échantillons seront convenablement conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes pendant la durée de validité du médicament et au maximum pendant cinq ans.

Article 16

Les spécialités pharmaceutiques et médicaments préfabriqués peuvent uniquement contenir les matières colorantes reprises dans une liste à dresser sur base d'une décision du Groupe de travail ministériel de la Santé publique ; les matières colorantes qui seraient de nature à masquer une altération du médicament sont interdites.

Article 17

Le pharmacien responsable, absent ou empêché, sera remplacé par un autre pharmacien responsable autorisé. Sauf dans le cas où le remplacement a été réglé au préalable dans la demande d'autorisation, l'autorité compétente devra être immédiatement informée par lettre recommandée à la poste de la date du commencement et de la fin probable du remplacement. Tout pharmacien remplaçant engage sa responsabilité pour les actes professionnels qu'il pose.

A titre exceptionnel, les autorités compétentes des pays partenaires peuvent accorder des dérogations, ne dépassant pas 30 jours aux détenteurs d'autorisation qui justifieraient de l'impossibilité momentanée de se conformer aux dispositions prévues par l'article 10 pour cause de maladie ou d'indisponibilité prolongée du pharmacien responsable, à condition de confier à un laboratoire agréé les contrôles de la qualité et de la conformité aux lois et règlements sur les médicaments.

Le pharmacien responsable doit de même signaler, par lettre recommandée, à la poste, toute cessation d'activité auprès d'un détenteur d'autorisation.

Article 18

Lorsque le détenteur d'autorisation est pharmacien, il peut lui-même assumer la responsabilité de la fabrication et des contrôles dans sa propre entreprise.

Article 19

Tout manquement grave à une des obligations incombant au pharmacien responsable peut entraîner le retrait temporaire ou définitif de son autorisation.

Article 19a

1. Est seule autorisée à acquérir des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments préfabriqués provenant d'un autre pays du Benelux ou d'un autre Etat membre de la C.E.E., la personne établie dans un pays du Benelux :
 - a. qui est habilitée à mettre des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments préfabriqués dans le commerce en vertu des dispositions légales du pays du Benelux où elle est établie ;
 - b. dont les locaux, l'outillage industriel, l'appareillage scientifique et le personnel satisfont, selon l'opinion de l'autorité visée à l'article 4, aux exigences à leur imposer ;
 - c. qui a fourni, à l'autorité visée à l'article 4, les renseignements énoncés aux articles 5 et 6.
2. Les articles 7, 9 à 11, 13 à 19 sont d'application conforme à l'égard de la personne visée au paragraphe premier.
3. Tout manquement grave à l'une des obligations incombant à une personne visée au paragraphe premier peut entraîner l'interdiction temporaire ou définitive d'exercer les activités visées au paragraphe premier.

CHAPITRE III

De l'autorisation de mise sur le marché

Article 20

Aucune spécialité pharmaceutique ou médicament préfabriqué ne peut être mis sur le marché d'un pays du Benelux sans autorisation. Celle-ci est délivrée par l'autorité compétente du pays concerné seulement sur avis favorable du Service commun.

Article 21

1. En vue d'obtenir l'autorisation visée à l'article 20, une demande est introduite auprès de l'autorité compétente du pays concerné, soit directement, soit suivant la procédure prévue à l'article 9 de la Directive C.E.E. 75/319/CEE.
2. Cette demande doit être introduite en quatre exemplaires sur formule fixée par le Groupe de travail ministériel de la Santé publique. Elle comporte les renseignements suivants :
Soit en français, soit en néerlandais
 - a. le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant, de l'importateur et du responsable de la mise sur le marché dans le pays concerné ;
 - b. le nom, la dénomination du médicament préfabriqué ou de la spécialité pharmaceutique (nom de fantaisie ou dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant) ;
 - c. la composition qualitative et quantitative de tous les composants, en termes usuels, à l'exclusion des formules chimiques brutes et avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, dans le cas où une telle dénomination existe ;
 - d. un document dont il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments ;
 - e. l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament, dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation existe ;
 - f. une description sommaire du mode de préparation ;
 - g. les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets secondaires ;
 - h. la posologie, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et la durée présumée de stabilité, si celle-ci est inférieure à trois ans ;

- i. un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente du médicament, la notice ainsi que les échantillons de matières premières en quantité suffisante pour pouvoir en effectuer l'analyse ;
- j. les méthodes de contrôles utilisées par le fabricant (analyse qualitative et quantitative des composants et du produit fini, les essais particuliers, par exemple, les essais de stérilité, les essais pour la recherche des substances pyrogènes, la recherche des métaux lourds, les essais de stabilité, essais biologiques et de toxicité, les contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication).

En français, néerlandais, allemand ou anglais ;

k. résultats des essais :

- physico-chimiques, biologiques ou micro-biologiques ;
- pharmacologiques et toxicologiques ;
- cliniques.

Toutefois :

a) une documentation bibliographique dans une langue acceptable par le Service commun, relative aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, peut tenir lieu de la présentation des résultats y afférentes lorsqu'il s'agit :

- i) d'un médicament déjà exploité ayant été expérimenté d'une manière suffisante sur l'homme pour que ses effets, y compris les effets secondaires, soient déjà connus et figurent dans la documentation bibliographique ;
- ii) d'un médicament nouveau dont la composition en principes actifs est identique à celle d'un médicament déjà connu et exploité ;
- iii) d'un médicament nouveau renfermant uniquement des composants connus, déjà associés en proportion comparable dans les médicaments et suffisamment expérimentés et déjà exploités ;

b) en ce qui concerne un médicament nouveau renfermant des composants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les essais concernant ces composants peuvent être remplacés par la présentation d'une documentation bibliographique.

Les renseignements et documents précités doivent être établis conformément aux dispositions de la directive 75/318/C.E.E. Les renseignements cités dans la documentation bibliographique visée au point 11, a) et b), doivent être basés sur des essais effectués conformément aux prescriptions de cette Directive C.E.E.

Article 22

L'autorité compétente nationale examine si le dossier est établi conformément aux dispositions du présent règlement. Si le dossier est incomplet, l'autorité nationale réclame au demandeur les éléments manquants.

Lorsque le dossier est complet, il en est transmis un exemplaire dans les 8 jours au Secrétariat du Service commun prévu à l'article 20 ainsi qu'un à chacun des services compétents des autres pays du Benelux.

Le demandeur est averti de la transmission du dossier.

Article 23

L'autorité compétente peut à la demande du Service commun, réclamer au demandeur d'une autorisation de mise sur le marché, tous éléments complémentaires pour garantir la qualité, la conformité, l'efficacité thérapeutique et/ou l'innocuité du médicament dans les conditions normales d'emploi.

Article 24

Les autorités compétentes des pays du Benelux et le Service commun prennent toutes dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'excède pas un délai de 120 jours à compter de la date de réception du dossier jugé complet.

Dans les cas exceptionnels, ce délai pourra être prorogé pour une période de 90 jours. Notification en sera faite alors au demandeur avant l'expiration dudit délai.

Article 25

1° Toute modification que le demandeur se propose d'apporter au dossier sur base duquel l'autorisation de mise sur le marché a été accordée doit être sollicitée auprès de l'autorité compétente du pays du Benelux, où il est établi, qui la transmettra au Secrétariat du Service commun.

La modification ne peut être apportée qu'après autorisation délivrée par l'autorité compétente.

2° Cette modification sera soumise à l'avis du Service commun à la procédure prévue par le présent règlement pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'il s'agit d'une modification :

- a) qualitative ou quantitative d'un principe actif,
- b) de l'effet thérapeutique préconisé, des indications, du mode d'administration et de la posologie,
- c) de la durée de stabilité,
- d) d'un principe non actif susceptible d'influer sur l'effet thérapeutique, de créer des effets secondaires ou d'entraîner des contre-indications,

- e) de la méthode d'analyse : l'avis du Service commun n'est pas requis pour autant que selon l'opinion des autorités nationales compétentes la modification proposée est mineure et ne peut influencer l'exactitude du résultat de l'analyse.

Article 26

Le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché est tenu de transmettre immédiatement aux autorités compétentes tout élément nouveau constituant un complément d'information aux éléments du dossier d'enregistrement et notamment toute interdiction ou restriction imposée par les autorités responsables du pays d'origine et dans la mesure du possible des pays où le médicament est dans le commerce.

Article 27

L'autorisation prévue à l'article 20 ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du responsable de la mise sur le marché.

Article 28

L'autorisation aura une durée de validité de cinq ans renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire présentée dans les trois mois précédant l'échéance.

Article 29

1. L'autorisation prévue à l'article 20 sera refusée sur avis du Service commun si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 21 et lorsque, après vérification de ces renseignements et documents, il apparaît soit :
 - a) que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ;
 - b) que l'effet thérapeutique préconisé du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur ;
 - c) que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
 - d) que les méthodes de contrôle présentées ne sont pas satisfaisantes.
2. L'autorisation prévue à l'article 20 sera également refusée lorsque :
 - a. le nom du médicament présente une homonymie avec un médicament déjà enregistré et qui a une autre composition qualitative en ce qui concerne les substances actives ;
 - b. le nom du médicament est susceptible d'induire en erreur quant à son action.

Article 30

1. L'autorité compétente d'un pays du Benelux suspend pendant un délai maximum de 6 mois l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué, lorsqu'il :

- a) existe de sérieuses présomptions que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ;
- b) que l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ;
- c) ou que certains renseignements figurant au dossier joint à la demande sont erronés.

Pendant la période de suspension, la délivrance de ce médicament est interdite.

Cette mesure doit être immédiatement portée à la connaissance des Ministres des deux autres pays ayant la santé publique dans leurs attributions et du Service commun. Elle est soumise à l'appréciation de ce dernier qui avant l'expiration du délai de suspension conseille la radiation de l'enregistrement aux autorités compétentes des trois pays du Benelux si les raisons de suspension s'avèrent fondées. Dans le cas contraire, le Service commun propose à l'autorité compétente qui a pris la mesure de suspension de reporter cette décision.

2. L'autorité compétente de chacun des pays du Benelux peut interdire la délivrance d'un ou de plusieurs lots d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué et ordonner au détenteur de l'autorisation leur retrait du marché lorsque :

- a. la composition qualitative ou quantitative déclarée n'est pas conforme ;
- b. il n'est pas justifié que les contrôles imposés ont été effectués sur les composants, sur le produit fini et en cours de fabrication ;
- c. les dispositions légales relatives à l'étiquetage et à la notice n'ont pas été respectées.

3. En cas de récidive à l'égard des points 2a et 2b, les autorités compétentes des pays du Benelux peuvent retirer l'autorisation de la mise sur le marché.

Article 31

Lorsque le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché demande le retrait d'une autorisation pour une spécialité pharmaceutique ou un médicament préfabriqué ou ne renouvelle pas sa demande d'autorisation dans le délai prévu à l'article 28, il est tenu de retirer le médicament du marché dans un délai de trois mois.

Article 32

Toute décision de refus prise aux termes de l'article 29, ou de radiation prise au terme de l'article 30 1^o et 3^o sera notifiée à l'intéressé avec les motifs qui la justifient.

Article 33

Chaque pays du Benelux publie dans son Journal Officiel les autorisations de mise sur le marché du Benelux ainsi que les décisions de retrait prises conformément au présent Règlement.

CHAPITRE IV

De l'étiquetage

Article 34

1. Le récipient et l'emballage extérieur doivent porter en caractères lisibles les indications suivantes :

- A. La dénomination du médicament qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.
- B. Immédiatement après la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de dose ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé doivent être employées, chaque fois que ces dénominations existent.

C. Le numéro de référence pour l'identification à la production (numéro du lot de fabrication).

Chaque lot est caractérisé par une indication formée au minimum de 5 signes déterminant, d'après le code suivant, la date à laquelle le lot de médicaments a été fabriqué ou stérilisé.

Les deux premiers signes, constitués des deux derniers chiffres du millésime, indiquent l'année. Le troisième signe, constitué d'une des lettres de A à L attribuées dans l'ordre alphabétique aux douze mois de l'année, indique le mois.

Le groupe des quatrième et cinquième signes, constitué de deux chiffres de 01 à 31, indique le jour.

- D. Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.
- E. Le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.
- F. Le mode d'administration.
- G. La date de péremption pour les médicaments dont la durée de stabilité est inférieure à trois ans.
- H. S'il y a lieu, des mesures de précaution pour la conservation.
- I. Les autres mentions jugées nécessaires par le Service commun pour la protection de la santé, conformément à l'article 7 de la Directive C.E.E. 75/319/CEE.
2. La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise doivent seulement être indiqués sur les emballages extérieurs.

Article 35

Lorsqu'il s'agit d'ampoules, les indications visées à l'article 34, premier alinéa sont à mentionner sur l'emballage extérieur. Par contre, sur les récipients, seules les indications suivantes sont nécessaires :

- la dénomination de la spécialité ;
- le volume de l'ampoule ;
- la quantité des principes actifs ;
- la date de péremption, s'il y a lieu ;
- la voie d'administration ;
- le numéro de lot.

Article 36

En ce qui concerne les petits récipients autres que les ampoules ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner les indications prévues à l'article 35, les prescriptions de l'article 34 sont applicables au seul emballage extérieur.

Article 37

A défaut d'emballage extérieur, toutes les indications qui, en vertu des articles précédents, devraient figurer sur cet emballage devront être portées sur le récipient.

Article 38

Les indications prévues à l'article 34, premier alinéa, points F, G et H doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient dans la ou les langues du pays de mise sur le marché.

Article 39

Les dispositions du présent chapitre ne font pas obstacle à la mention sur les emballages extérieurs ou sur les récipients, des indications exigées par des réglementations ne faisant pas l'objet du présent règlement, pour autant que ces exigences ne puissent pas entraver la libre circulation dans le Benelux.

CHAPITRE V

De la notice*Article 40*

1. Une notice doit être jointe à tout conditionnement d'une spécialité pharmaceutique et d'un médicament préfabriqué lorsque ce dernier se trouve dans un conditionnement destiné à être délivré à l'utilisateur.

Toutes les indications figurant dans la notice doivent être véridiques, contrôlables et conformes aux données du dossier d'enregistrement tel qu'il a été agréé par le Service commun.

La notice jointe au conditionnement d'un médicament ne peut concerner que celui-ci.

2. La notice doit comporter les indications suivantes :

- a. le nom et le domicile ou la raison sociale et le siège social du responsable de la mise sur le marché et, s'il ne s'agit pas de la même personne, du fabricant ;
- b. le nom et la composition en principes actifs ;
- c. les indications thérapeutiques principales, les contre-indications, effets secondaires, dans la mesure où ces indications sont nécessaires pour l'utilisation du médicament ;
- d. des renseignements relatifs à l'utilisation du médicament (mode et voie d'administration et les précautions particulières d'emploi, durée du traitement lorsqu'elle doit être limitée, posologie usuelle) ;
- e. s'il y a lieu, les mesures de précaution particulières pour la conservation ;
- f. les renseignements que le Service commun Benelux d'Enregistrement des Médicaments juge nécessaires pour la protection de la santé, conformément à l'article 7 de la Directive C.E.E. 75/319/CEE.

3. La notice ne peut porter aucune indication de promotion de la vente. Aucun autre document que la notice ne peut être présent dans l'emballage d'un médicament.

HOOFDSTUK VI

De informatie aan de artsen en de apothekers

Artikel 41

Alle gegevens, die voorkomen in de informatie aan artsen en apothekers dienen waarheidsgetrouw, controleerbaar en in overeenstemming te zijn met de elementen van het registratiedossier, zoals het is aangenomen.

★
★ ★

CHAPITRE VI

De l'information aux corps médical et pharmaceutique

Article 41

Toutes les indications figurant dans l'information destinée aux corps médical et pharmaceutique doivent être véridiques, contrôlables et conformes aux éléments du dossier d'enregistrement tel qu'il a été agréé.