

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE
DIXIÈME ÉDITION
Supplément 10.2

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

DIXIÈME ÉDITION

Supplément 10.2

*Publiée selon la
Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne
(Série des traités européens, n° 50)*



Conseil de l'Europe
Strasbourg

La Pharmacopée Européenne est publiée par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM).

© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2019

Tous droits réservés. Exception faite de son utilisation aux fins de recherche ou d'étude privée, le présent ouvrage ne peut être reproduit ou cédé sans le consentement écrit préalable de l'Editeur. Les abonnés peuvent néanmoins utiliser des extraits de la Pharmacopée Européenne dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché, à condition que leur distribution soit limitée aux autorités compétentes, à l'exclusion de tout tiers.

ISBN: 978-92-871-8919-6
ISBN (Suisse): 978-92-871-8920-2

TABLE DES MATIÈRES

CONTENU DU SUPPLÉMENT 10.2	xxxiii
CHAPITRES GÉNÉRAUX	4857
2. Méthodes analytiques	4857
2.6. Méthodes biologiques	4857
2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain	4859
Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture	4861
2.6.37.	
4. Réactifs	4863
4.1.1. Réactifs	4865
5. Textes généraux	4867
5.2. Textes généraux sur les produits biologiques	4867
5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire	4869
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires	4871
5.2.13. Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire	4878
MONOGRAPHIES GÉNÉRALES	4879
VACCINS POUR USAGE HUMAIN	4891
VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE	4899
MONOGRAPHIES	4957
INDEX	4975

Note : la composition de chaque chapitre est indiquée sur la page de séparation.

CONTENU DU SUPPLÉMENT 10.2

Toutes les parties des textes qui ont été révisées ou corrigées sont indiquées par un trait vertical dans la marge et celles qui ont été supprimées sont indiquées par un trait horizontal dans la marge.

Aucune copie d'un texte publié dans ce supplément ne sera fournie.

Les abonnés à la version en cours de la Pharmacopée Européenne (livre ou électronique) ont accès à une version archivée en ligne de toutes les éditions et de tous les suppléments obsolètes de la Pharmacopée Européenne en format PDF.

Une liste des nouveaux réactifs publiés tout au long de cette édition est disponible sur le site Pharmeuropa en ligne sous Informations pratiques.

NOUVEAUX TEXTES

Les textes ci-après paraissent pour la première fois dans la Pharmacopée Européenne et seront mis en application le 1^{er} juillet 2020 au plus tard.

CHAPITRES GÉNÉRAUX

2.6.37. Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture

MONOGRAPHIES

Monographies
Olanzapine (embonate de) monohydraté (3047)

TEXTES RÉVISÉS

Les textes ci-après ont fait l'objet d'une révision d'ordre technique depuis leur dernière publication. Ils seront mis en application le 1^{er} juillet 2020 au plus tard.

CHAPITRES GÉNÉRAUX

2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain
4. Réactifs (*nouveaux, révisés, corrigés*)
5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires
5.2.13. Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire

Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde (1392)

Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire (0442)

Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire (0587)

Vaccin vivant de la calicivirus du chat (1102)

Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet (2326)

Vaccin vivant de l'adénovirose canine (1951)

Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire (1068)

Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour administration parentérale (0745)

Vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien (0448)

Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés (0449)

Vaccin vivant de la maladie de Marek (0589)

Vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin (1943)

Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038)

Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat (0251)

Vaccin vivant de la parvovirose canine (0964)

Vaccin vivant de la peste du canard (1938)

Vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures cellulaires (0065)

Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) (0450)

Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine (0696)

Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde (2461)

Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat (1206)

Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire (1956)

Vaccin vivant de la variole des gallinacés (0649)

Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire (0588)

Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I (1315)

MONOGRAPHIES

Monographies générales

Immunosérum pour usage vétérinaire (0030)

Vaccins pour usage vétérinaire (0062)

Vaccins pour usage humain

Vaccin grippal nasal vivant (2772)

Vaccin vivant de la fièvre jaune (0537)

Vaccins pour usage vétérinaire

Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire (0959)

Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire (0960)

Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc (0744)

Vaccin inactivé de la maladie des œufs hardés (1202)

Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin (2325)

Vaccin inactivé de la parvovirose porcine (0965)

Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) (0870)

Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux (1953)

Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux (1954)

- Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin (1176)
Vaccin vivant du virus parainfluenza canin (1955)
Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin (1177)
Vaccin vivant oral de la rage pour renards et chiens viverrins (0746)

Monographies

- Clomifène (citrate de) (0997)
Oxytétracycline dihydratée (0199)
Phénoxyméthylpénicilline (0148)
Phénoxyméthylpénicilline potassique (0149)

TEXTES CORRIGÉS

Le texte ci-après a été corrigé pour le Supplément 10.2 et comporte l'information « corrigé 10.2 » au-dessus de son titre. Cette correction est à prendre en compte dès que possible et au plus tard le 29 février 2020 (fin du mois qui suit le mois de publication du Supplément 10.2).

MONOGRAPHIES**Monographies**

- Phytoménadione racémique (3011)

TEXTES DONT LE TITRE A ÉTÉ MODIFIÉ

Le titre des textes ci-après a été modifié dans le Supplément 10.2.

CHAPITRES GÉNÉRAUX

- 5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (*anciennement Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire*)
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (*anciennement Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire*)

TEXTES SUPPRIMÉS

Les textes ci-après sont supprimés à partir du 1^{er} juillet 2020.

CHAPITRES GÉNÉRAUX

- 2.6.24. Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence
2.6.25. Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final

Les textes ci-après sont supprimés à partir du 1^{er} avril 2020.

MONOGRAPHIES**Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales**

Séné de l'Inde ou de Tinnevelly (fruit de) (0208)

Monographies

- Insuline bovine (1637)

2.6. Méthodes biologiques

2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain	4859	2.6.37. Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture.....	4861
--	------	--	------



07/2020:20616

Tableau 2.6.16.-1. – *Essais des agents étrangers pertinents applicables aux divers stades de production*

2.6.16. ESSAI DES AGENTS ÉTRANGERS DANS LES VACCINS VIRAUX POUR USAGE HUMAIN

INTRODUCTION

Le développement d'une stratégie de contrôle des agents étrangers dans les vaccins viraux doit se baser sur une évaluation des risques conforme aux principes d'évaluation des risques de contamination virale décrits dans le chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale*. Cette stratégie comprend un ensemble complet d'essais appropriés capables de déceler les différentes familles d'agents étrangers susceptibles d'infecter la source des souches virales, notamment les substrats cellulaires et la matière première d'origine animale ou végétale. La stratégie tient également compte de la capacité du processus de fabrication à éliminer ou inactiver les virus. La liste d'essais présentée dans le tableau 2.6.16.-1 doit être adaptée en fonction des agents étrangers pouvant potentiellement contaminer le produit : pour les essais *in vitro*, l'évaluation du risque peut autoriser, en accord avec l'Autorité compétente, l'utilisation d'autres lignées cellulaires permissives ou méthodes de biologie moléculaire en fonction du processus de fabrication, et la modification de la température d'incubation pour la multiplication de virus particuliers. Des essais *in vivo* peuvent parfois être plus appropriés que des essais *in vitro* pour déceler certains virus étrangers (l'essai du virus de la stomatite vésiculaire sur souriceaux et l'essai du virus grippal sur des œufs embryonnés EOPS, par exemple), mais la décision de maintenir ou d'introduire ces essais *in vivo* dans une stratégie de contrôle doit être justifiée par l'évaluation du risque.

De nouvelles méthodes moléculaires, sensibles et dotées d'un large spectre de détection, sont disponibles. Ces nouvelles approches comprennent des méthodes de séquençage haut débit (HTS), des techniques d'amplification des acides nucléiques (par exemple réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), PCR à transcriptase inverse (RT-PCR), recherche de la transcriptase inverse (essai PERT)) pour des familles entières de virus, ou des méthodes d'amorçage aléatoire associées ou non à un séquençage, l'hybridation sur des puces d'oligonucléotides et la spectrométrie de masse avec PCR à large spectre. Ces méthodes peuvent servir d'alternatives aux essais *in vivo* et aux techniques spécifiques d'amplification des acides nucléiques, ou être utilisées en complément ou à la place des essais de culture *in vitro*, sur la base d'une évaluation du risque et en accord avec l'Autorité compétente.

Pour les essais qui exigent une neutralisation préalable du virus, effectuez celle-ci à l'aide d'anticorps spécifiques d'origine non humaine et non simienne ; si le virus a été multiplié sur un substrat aviaire, les anticorps doivent être également d'origine non aviaire. Lors de la préparation d'immunosérum, utilisez un antigène immunisant obtenu dans des cultures cellulaires provenant d'une espèce différente de celle utilisée pour la production du vaccin et exempt d'agents étrangers. Lorsqu'il est prescrit d'utiliser des œufs EOPS, ces derniers proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (5.2.2).

MÉTHODES D'ESSAI

Le tableau 2.6.16.-1 présente des essais appropriés de recherche d'agents contaminants, effectués aux divers stades de production et au moyen des méthodes décrites ci-après, sur la base d'une évaluation du risque.

	Lots de semence virale	Récoltes de virus	Production des substrats cellulaires	
			Cellules témoins	Oeufs témoins
Contamination bactérienne et fongique	+	+	-	-
Mycoplasmes	+	+	-	-
Spiroplasmes ⁽¹⁾	+	-	-	-
Mycobactéries	+	+	-	-
Essai sur souriceaux ⁽²⁾	+	-	-	-
Virus aviaires ⁽³⁾	+	+	-	-
Essais des agents étrangers sur cultures cellulaires ⁽⁴⁾	+	+	+	+
Virus d'insecte ⁽⁵⁾	+	+	-	-
Essai sur les cellules témoins (examen microscopique)	-	-	+	-
Virus hémadsorbants	-	-	+	-
Essai sur les œufs témoins (agents hémagglutinants)	-	-	-	+
Virus de la leucose aviaire ⁽⁶⁾	-	-	+	+
Recherche de virus spécifiques au moyen de techniques d'amplification des acides nucléiques ⁽⁷⁾	+	+	-	-
Recherche de virus au moyen de méthodes moléculaires à large spectre ⁽⁸⁾	+	+	-	-

(1) Si des cellules d'insecte ou des matières premières d'origine végétale sont utilisées.

(2) Si l'évaluation du risque indique que l'essai contribue à une réduction du risque, en tenant compte de l'ensemble des essais effectués.

(3) Si le virus est multiplié sur des tissus aviaires ou des tissus aviaires primaires. Si l'évaluation du risque indique que l'essai contribue à une réduction du risque, en tenant compte de l'ensemble des essais effectués.

(4) Essai effectué sur des cultures cellulaires permissives appropriés, sur la base d'une évaluation du risque.

(5) Si le virus est multiplié sur cellules d'insecte.

(6) Si le virus est multiplié sur des tissus aviaires primaires ou des œufs.

(7) Sur la base d'une évaluation du risque.

(8) Ces méthodes peuvent servir d'alternatives aux essais *in vivo* et aux techniques spécifiques d'amplification des acides nucléiques, ou être utilisées en complément ou à la place des essais de culture *in vitro*, sur la base d'une évaluation du risque et en accord avec l'Autorité compétente.

Prélevez les échantillons au moment de la récolte et, s'ils ne sont pas examinés immédiatement, conservez-les à une température inférieure à - 40 °C.

Contamination bactérienne et fongique. Chaque lot de semence virale ou récolte de virus satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1).

Mycoplasmes (2.6.7). Chaque lot de semence virale ou récolte de virus satisfait à l'essai des mycoplasmes.

Spiroplasmes. Des spiroplasmes peuvent être introduits dans les lots de semence virale suite à une contamination des matières premières d'origine végétale ou lorsque des lignées de cellules d'insectes sont utilisées pour la multiplication des virus. Le cas échéant, l'absence de spiroplasmes dans les lots de semence virale est démontrée par une méthode validée approuvée par l'Autorité compétente. Des méthodes de détection des mycoplasmes (2.6.7) par des techniques d'amplification des acides nucléiques peuvent être utilisées pour déceler des spiroplasmes, après validation et avec l'accord de l'Autorité compétente.

Mycobactéries (2.6.2). Un échantillon de 2,7 mL de chaque lot de semence virale ou récolte de virus est soumis à l'essai pour détecter la présence de *Mycobacterium spp.* par des méthodes de culture reconnues sensibles pour la détection de ces organismes. Il est également possible de remplacer cette méthode de culture par un titrage au moyen de techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21), sous réserve qu'il ait été validé et démontré comparable à la méthode de culture.

Essai sur souriceaux. Chaque lot de semence virale fait l'objet d'un essai sur des souriceaux si l'évaluation du risque indique que cet essai contribue à une réduction des risques, en tenant compte de l'ensemble du panel d'essais. Utilisez au moins 20 souriceaux, âgés de moins de 24 h ; inoculez à chacun d'eux 0,01 mL du lot de semence par voie intracérébrale et au moins 0,1 mL par voie intrapéritonéale. Observez les souriceaux quotidiennement pendant au moins 4 semaines. Procédez à l'examen nécropsique de tous les souriceaux qui meurent après les premières 24 h de l'essai ou qui présentent des symptômes de maladie, afin de déceler les signes d'infection virale, à la fois par observation macroscopique directe. Le lot de semence satisfait à l'essai si aucun souriceau ne présente de signes d'infection attribuables au lot de semence. L'essai n'est valable que si 80 pour cent au moins des premiers souriceaux inoculés survivent à la période d'observation.

Virus aviaires. Effectuez une recherche de virus aviaires sur chaque lot de semence virale produit sur des tissus aviaires et sur chaque récolte de virus produite sur des tissus aviaires primaires, si l'évaluation du risque indique que cette recherche contribue à une réduction des risques, en tenant compte de l'ensemble du panel d'essais. Neutralisez un échantillon correspondant à 100 doses humaines de vaccin ou à 10 mL, en choisissant la quantité la plus importante. A raison de 0,5 mL d'inoculum par œuf, inoculez l'échantillon neutralisé : par la voie allantoïdienne à un groupe d'œufs embryonnés EOPS, âgés de 9 à 11 jours ; dans le sac vitellin à un groupe d'œufs embryonnés EOPS, âgés de 5 à 7 jours. Faites incuber les œufs pendant 7 jours. Le lot de semence ou la récolte de virus satisfait à l'essai si les liquides allantoïdiens et sacs vitellins ne présentent aucun signe d'agents hémagglutinants et si les embryons et les membranes chorio-allantoïdiennes, examinés pour déceler toute pathologie macroscopique, se révèlent normaux. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des œufs inoculés survivent pendant les 7 jours.

Essais des agents étrangers sur cultures cellulaires. Pour chaque lot de semence virale, chaque récolte de virus et chaque culture cellulaire de production (cellules témoins ou œufs témoins), effectuez des recherches d'autres agents étrangers sur la base d'une évaluation des risques. Le choix de cellules permissives appropriées doit tenir compte de l'origine du substrat cellulaire et de la souche virale, ainsi que des agents contaminants ayant pu être introduits par inadvertance au cours des procédés de production ou par l'utilisation de matières premières d'origine animale ou végétale.

Pour chaque lot de semence virale et chaque récolte virale, inoculez des échantillons neutralisés correspondant, sauf indication contraire, à 500 doses humaines de vaccin ou 50 mL, en choisissant la quantité la plus importante, à des cultures de cellules continues simiennes et humaines. Si le

virus est produit sur des cellules simiennes ou humaines, la récolte de virus neutralisée est inoculée à une culture différente de ces cellules. Si le virus est produit dans un système de cellules de mammifère autre qu'un système simien ou humain, ou dans un système de cellules aviaires, inoculez également des cellules de cette espèce, mais d'un autre lot. Faites incuber les cellules à $36 \pm 1^\circ\text{C}$ et observez-les pendant 14 jours. Si la culture cellulaire de production est maintenue à une température qui diffère de $36 \pm 1^\circ\text{C}$, un essai supplémentaire des agents étrangers est effectué à la température utilisée pour la production en inoculant des cellules du même type que celles utilisées pour la multiplication du virus. Effectuez une subculture de 14 jours, suivie d'une recherche de virus hémadsorbants. Le lot de semence ou la récolte de virus satisfait à l'essai si aucune des cultures cellulaires ne montre de signe de la présence d'agents étrangers après 14 et 28 jours d'incubation, ni aucun signe de la présence de virus hémadsorbants après 28 jours. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des cultures cellulaires demeurent viables.

Virus d'insecte. Effectuez une recherche de virus d'insecte sur chacun des lots de semence virale et récoltes de virus produits sur des cellules d'insecte. Inoculez des échantillons neutralisés correspondant, sauf indication contraire, à 500 doses humaines de vaccin ou 50 mL, en choisissant la quantité la plus importante, aux cellules d'au moins une culture, différente de celle utilisée en production, sensible aux virus d'insecte et permettant la détection des arbovirus humains (BHK-21, par exemple). Le choix des cellules doit être approuvé par l'Autorité compétente et doit prendre en compte l'origine des cellules de production et les contaminants susceptibles d'être décelés par les cellules choisies. Faites incuber les cellules à une température appropriée et observez-les pendant 14 jours. Effectuez une subculture de 14 jours, suivie d'une recherche de virus hémadsorbants. Le lot de semence ou la récolte de virus satisfait à l'essai si aucune des cultures cellulaires ne montre de signe de la présence d'agents étrangers après 14 et 28 jours d'incubation, ni aucun signe de la présence de virus hémadsorbants après 28 jours. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des cultures cellulaires demeurent viables.

Essais sur les cellules témoins. Si des cultures cellulaires sont utilisées pour la production du virus, les cellules témoins sont examinées au microscope, pour vérifier l'absence de tout virus causant une dégénérescence cytopathogène, pendant toute la durée de l'incubation des cultures cellulaires de production inoculées, ou pendant 14 jours au moins après l'inoculation des cultures cellulaires de production, en choisissant la période la plus longue. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des cellules témoins survivent jusqu'à la fin de la période d'observation.

Au 14^e jour, ou au moment de la dernière récolte du virus, en choisissant la période la plus longue, réunissez les surnageants obtenus à partir des cellules témoins et examinez-les pour détecter la présence d'agents étrangers, pendant 14 jours comme indiqué ci-dessus pour le lot de semence virale et la récolte de virus, par inoculation de cultures cellulaires pertinentes pour le type de cellules utilisé pour la multiplication du virus.

Virus hémadsorbants. Si des cultures cellulaires sont utilisées pour la production du virus, effectuez un examen microscopique des cellules témoins, comme décrit ci-dessus pour l'essai des agents étrangers sur cultures cellulaires. Au 14^e jour, ou au moment de la dernière récolte du virus, en choisissant la période la plus longue, examinez au minimum 25 pour cent des cultures témoins pour détecter la présence de virus hémadsorbants par addition d'érythrocytes de cobaye. Si l'essai des virus hémadsorbants n'est pas réalisable, effectuez un essai des virus hémagglutinants. Si les érythrocytes de cobaye ont été conservés, la conservation ne doit pas durer plus de 7 jours à une température de $5 \pm 3^\circ\text{C}$. Procédez à la lecture de la moitié des cultures après incubation à

$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min et de l'autre moitié après incubation à $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min. Il ne se présente aucun signe d'agents hémadsorbants.

Essais sur les œufs témoins. Si des œufs sont utilisés pour la production du virus, effectuez une recherche d'agents hémagglutinants dans 0,25 mL du liquide allantoïdien de chaque œuf témoin par mélange direct avec des érythrocytes de poulet et après un passage sur œufs EOPS effectué comme suit : inoculez un échantillon de 5 mL du mélange des liquides amniotiques des œufs témoins sous des volumes de 0,5 mL dans la cavité allantoïdienne et dans la cavité amniotique d'œufs EOPS. Les œufs témoins satisfont à l'essai s'il ne se présente aucun signe d'agents hémagglutinants dans les 2 essais.

En outre, inoculez des échantillons de 5 mL du mélange des liquides amniotiques des œufs témoins à des cellules permissives appropriées, notamment des cellules humaines, des cellules simiennes et des cellules aviaires. Mettez les cultures cellulaires en observation pendant 14 jours à une température d'incubation appropriée. Les œufs témoins satisfont à l'essai s'il ne se présente aucun signe d'agents étrangers. L'essai n'est valable que si 80 pour cent des cultures inoculées survivent jusqu'à la fin de la période d'observation.

Virus de la leucose aviaire. Pour les virus produits sur des tissus aviaires primaires ou sur œufs, effectuez une recherche des virus de la leucose aviaire sur la culture cellulaire de production (cellules témoins ou œufs témoins). Avant d'effectuer la recherche des virus de la leucose aviaire, et si des cultures cellulaires sont utilisées pour la production du virus, effectuez un examen microscopique des cellules témoins comme décrit ci-dessus pour les agents étrangers. Au 14^e jour, ou au moment de la dernière récolte du virus, en choisissant la période la plus longue, effectuez une recherche des virus de la leucose aviaire sur des cellules DF-1 ou sur des cultures de cellules d'embryons de poulet exemptes de leucose, en utilisant au moins 5 mL du surnageant des cellules témoins ou un échantillon d'au moins 10 mL du mélange des liquides amniotiques des œufs témoins. Effectuez une amplification en pratiquant 5 passages sur des cultures de cellules DF-1 ou de cellules d'embryons de poulet exemptes de leucose. Après amplification sur cellules DF-1, un essai PERT peut être réalisé pour détecter les retrovirus aviaires exogènes (dont fait partie le virus de la leucose aviaire). Pour la détection spécifique du virus de la leucose aviaire, plusieurs autres essais — immunomarquage, immunoabsorption à enzyme conjuguée (ELISA) ou fixation du complément (essai COFAL), par exemple — peuvent être utilisés pour fixer des points limites. Les cellules témoins ou les œufs témoins satisfont à l'essai s'il n'est observé aucun signe de la présence du virus de la leucose aviaire.

Recherche de virus spécifiques au moyen de techniques d'amplification des acides nucléiques. Sur la base d'une évaluation des risques liés au procédé de fabrication, il est possible d'utiliser des techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21) pour effectuer, sur le lot de semence virale et la récolte virale, une recherche des virus spécifiques non détectés par les méthodes conventionnelles *in vivo* ou sur culture cellulaire.

Recherche de virus au moyen de méthodes moléculaires à large spectre. En accord avec l'Autorité compétente, des méthodes moléculaires à large spectre (séquençage à haut débit, par exemple) peuvent servir d'alternatives aux essais *in vivo* et aux techniques spécifiques d'amplification des acides nucléiques, ou être utilisées en complément ou à la place des essais de culture *in vitro*, sur la base d'une évaluation du risque.

Les techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21) et les méthodes moléculaires à large spectre sont réalisées avec ou sans amplification préalable sur des cellules permissives appropriées. En cas de résultats positifs obtenus soit avec des méthodes moléculaires à large spectre, soit avec des essais utilisant des techniques d'amplification des acides nucléiques,

une enquête de suivi doit être effectuée pour déterminer si les acides nucléiques détectés sont dus à la présence d'agents contaminants infectieux et/ou constituent un risque connu pour la santé humaine.

07/2020:20637



2.6.37. PRINCIPES DE DÉTECTION DES VIRUS ÉTRANGERS DANS LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES AU MOYEN DE MÉTHODES DE CULTURE

Ce chapitre général décrit les principes généraux applicables aux méthodes de culture visant à isoler et à détecter des virus étrangers dans toutes les matières utilisées lors de la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) et à tous les stades du procédé, jusqu'au produit final inclus.

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

- a) Il est démontré que les cultures cellulaires utilisées pour les essais des virus étrangers sont appropriées pour détecter le contaminant cible.
- b) Les matières provenant de poulets (comme les œufs embryonnés et les cellules primaires) et utilisées pour détecter les virus étrangers sont issues d'élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).
- c) Si la matière analysée (par exemple, le virus de semence primaire) est susceptible d'affecter la conduite et la sensibilité de l'essai des virus étrangers, elle peut être traitée avec une quantité aussi faible que possible d'un anticorps monoclonal ou polyclonal, de façon à neutraliser (autant que possible) ou à éliminer le virus interférant. Des préparations d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux contenant des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de semence sont préparées, sous forme de lots. La préparation d'antigène utilisée pour la production d'anticorps polyclonaux ne dérive d'aucun des passages de l'isolat du virus à partir duquel a été préparé le lot de semence primaire. Chaque lot de sérum est maintenu à 56°C pendant 30 min afin d'inactiver le complément. Si un tel sérum ne peut être obtenu, d'autres méthodes sont utilisées pour éliminer ou neutraliser spécifiquement le virus de semence.
- d) Il doit être démontré, au moyen d'essais appropriés, que l'immunosérum ou toute autre méthode utilisée pour éliminer ou neutraliser le virus de semence est sans effet négatif sur la détection des virus étrangers. Plus particulièrement, les immunosérum utilisés en culture cellulaire ou à d'autres fins, sont exempts d'anticorps dirigés contre les microorganismes à détecter, et ne doivent pas exercer d'effet inhibiteur sur ces microorganismes.
- e) Les techniques de culture peuvent être appliquées au moyen d'une culture cellulaire ou d'œufs embryonnés. Les cultures sont incubées dans des conditions appropriées (par exemple température, humidité, atmosphère, période d'incubation). Le nombre de réplicats et les volumes à inoculer sont choisis de manière à assurer à l'essai une sensibilité élevée. Des témoins positifs et des cultures non ensemencées sont analysés en parallèle. Un passage aveugle des échantillons est effectué pour optimiser la détection des virus étrangers à faible titre et/ou à croissance lente.

CULTURES CELLULAIRES

Les cultures cellulaires utilisées pour la détection de virus étrangers sont appropriées et suffisamment sensibles, et leur capacité à favoriser la croissance des virus est établie. Les conditions d'essai (températures d'incubation, période d'incubation et type de milieu de culture cellulaire, par

exemple), ainsi que la procédure d'essai dans son ensemble (type d'incubation, techniques spécialisées, nombre de passages, intervalle entre 2 passages et surface des tapis cellulaires ensemencés, par exemple) dépendent des propriétés de la culture cellulaire et du virus.

Les cellules suivantes sont couramment utilisées pour isoler et détecter des virus :

- cellules sensibles aux virus infectieux pour l'espèce d'origine de la matière,
- cellules sensibles aux virus infectieux pour l'espèce cible.

Les méthodes de détection sont choisies selon les propriétés du virus. Certains virus sont décelables au microscope grâce, par exemple, à des effets cytopathogènes typiques comme la formation syncytiale, le détachement de cellules, l'arrondissement des cellules, des inclusions intranucléaires, la granulation du cytoplasme et la formation de plaques. Il peut être nécessaire de confirmer la présence du virus (par exemple, en l'absence d'effets cytopathogènes détectables) par d'autres méthodes sensibles appropriées, comme les méthodes classiques de coloration, l'immunocoloration (par exemple immunofluorescence, immunoperoxydase indirecte), la détection d'antigènes par immunoadsorption à enzyme conjuguée (ELISA), des essais de neutralisation du virus, des essais d'hémagglutination, des essais d'hémadsorption, des méthodes moléculaires (par exemple, des techniques d'amplification des acides nucléiques comme la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), la PCR à transcriptase inverse (RT-PCR), l'essai PERT (détection de l'activité de la transcriptase inverse), l'analyse RFLP (technique de polymorphisme de longueur des fragments de restriction), les techniques de séquençage, d'immunotransfert, l'hybridation sur des puces à oligonucléotides et la spectrométrie de masse), la microscopie électronique ou d'autres essais appropriés.

L'essai n'est pas valable si les cultures non ensemencées servant de témoins présentent des signes de virus étrangers ou meurent après un passage donné.

OEufs embryonnés

Lorsque des oeufs embryonnés sont utilisés pour la détection de virus étrangers, les conditions d'essai (températures d'incubation, humidité et période d'incubation, par exemple) ainsi que la procédure d'essai dans son ensemble (voie d'inoculation, âge des oeufs embryonnés inoculés, nombre de passages sur embryons et matière appropriée à inoculer pendant les passages, par exemple) dépendent des propriétés du virus. Des antibiotiques appropriés peuvent être ajoutés à la matière soumise à la détection de virus étrangers.

Des précautions particulières sont prises pour éviter les morts non spécifiques d'embryons. Une recherche de virus étrangers est effectuée sur tous les embryons morts après les 24 h suivant l'inoculation ou ayant survécu à la période d'incubation.

La présence de virus étrangers est confirmée par un examen macroscopique (déttection d'anomalies dans les oeufs, les embryons et les membranes chorioallantoïdiennes, par exemple) ou par des examens plus approfondis (du liquide allantoïdien, par exemple) au cours desquels la présence et l'identité des virus peuvent être confirmées par des techniques suffisamment sensibles, comme des méthodes moléculaires (par exemple, des techniques d'amplification des acides nucléiques comme la technique PCR, la RT-PCR, l'essai PERT, l'analyse RFLP, les techniques de séquençage, d'immunotransfert, l'hybridation sur des puces à oligonucléotides et la spectrométrie de masse), des essais d'hémagglutination (en utilisant des hématies de différentes espèces, le cas échéant), la détection d'antigènes par ELISA ou d'autres essais appropriés.

4. Réactifs

4.1.1. Réactifs.. 4865



07/2020:40101 **Echinacoside.** $C_{35}H_{46}O_{20}$. (M_r 787). 1159400. [82854-37-3].
 β -(3',4'-Dihydroxyphényl)-éthyl-O- α -L-rhamnopyranosyl
 (1 \rightarrow 3)-O- β -D-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)]-(4-O-caféoyl)-
 glucopyranoside.

4.1.1. RÉACTIFS

Benzéthonium (chlorure de). $C_{27}H_{42}ClNO_2$. (M_r 448,1). 1009900. [121-54-0]. Chlorure de benzylidiméthyl[2-[2-[4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénoxy]éthoxy]éthyl]ammonium. Poudre fine, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. F : environ 163 °C.

Conservation : à l'abri de la lumière.

Poudre jaune pâle, inodore.

HEPES. $C_8H_{18}N_2O_4S$. (M_r 238,3). 1106800. [7365-45-9]. Acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl]éthanesulfonique.

Poudre blanche ou sensiblement blanche.

F : environ 236 °C, avec décomposition.

5.2. Textes généraux sur les produits biologiques

5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire.....	4869	5.2.13. Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire.. ..	4878
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.....	4871		



07/2020:50204

Tableau 5.2.4.-1. – Stades des cultures cellulaires auxquels les caractéristiques sont évaluées

	Banque de cellules primaire	Banque de cellules de travail	Cellules de la banque de cellules de travail au niveau de passage maximal
Microscopie générale	+	+	+
Caryotype	+	-	+
Identification de l'espèce	+	-	+
Bactéries/Champignons	+	+	-
Mycoplasmes	+	+	-
Virus étrangers (si recherchés)	+	+	-
Rétrovirus endogènes (mammifères)	+	-	+
Pouvoir tumorigène	+	-	-

5.2.4. CULTURES CELLULAIRES UTILISÉES POUR LA PRODUCTION DE VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire satisfont aux exigences décrites dans ce chapitre général.

Dans la plupart des cas, l'utilisation de cellules primaires n'est pas acceptable pour la propagation des virus de mammifères dès lors que des lignées cellulaires peuvent être employées.

Les cellules infectées en permanence utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire satisfont aux exigences spécifiées ci-après qui leur sont applicables. Il sera démontré qu'elles sont uniquement infectées par l'agent indiqué.

LIGNÉES CELLULAIRES

Les lignées cellulaires utilisées en production sont normalement obtenues par un système de banque de cellules. Un code spécifique d'identification est attribué à chaque banque de cellules primaire. Les banques de cellules primaires sont conservées par parties aliquotes à une température inférieure ou égale à -70 °C. Normalement, les cellules utilisées pour la production du vaccin n'ont pas subi plus de 20 passages à partir de la banque de cellules primaire. Lorsque des cultures en suspension sont utilisées, un accroissement du nombre de cellules de l'ordre de 3 doublements de population environ est considéré comme équivalent à 1 passage. Si les cellules utilisées pour la production ont subi un nombre de passages supérieur à 20, il est démontré, par validation ou par d'autres essais, que les cellules de production sont sensiblement identiques à celles de la banque de cellules primaire quant à leurs caractéristiques biologiques et à leur pureté, et que l'utilisation de ces cellules n'a pas d'incidence néfaste sur la production du vaccin.

L'historique de la lignée cellulaire (par exemple origine, nombre de passages et milieux utilisés pour la multiplication, conditions de conservation) sera connu dans le détail et enregistré par écrit.

Une description des méthodes de conservation et d'utilisation des cellules, et notamment des moyens employés pour s'assurer que le nombre maximal de passages admis n'est pas dépassé au cours de la production est consignée. Des quantités suffisantes de la banque de cellules primaire et de chaque banque de cellules de travail sont conservées à des fins d'analyse.

Les principales caractéristiques des cellules sont évaluées sur des cultures établies à partir de la banque de cellules primaire et de la banque de cellules de travail ou sur des cellules de la banque de cellules de travail au niveau de passage maximal utilisé en production (tableau 5.2.4.-1), dérivées d'un échantillon homogène et représentatif. La représentativité de l'échantillon sera démontrée.

Microscopie générale. L'aspect des tapis cellulaires, avant et après coloration histologique, est décrit. Des informations sont enregistrées, si possible sous forme de données numériques, sur la vitesse et le taux de croissance notamment. De même, la présence ou l'absence d'une inhibition de contact, de cellules plurinucléées ou de toute autre anomalie cellulaire est notée.

Caryotype. Un examen chromosomique est effectué sur au moins 50 cellules en cours de mitose, au stade de la banque de cellules primaire et à un niveau de passage au moins égal au niveau maximal utilisé en production. Tout marqueur chromosomique présent dans les cellules au stade de la banque de cellules primaire devra être retrouvé au niveau de passage supérieur. Le nombre de chromosomes (valeur modale) obtenu au niveau de passage supérieur ne doit pas dépasser de plus de 15 pour cent la valeur obtenue au stade de la banque de cellules primaire. Les caryotypes seront identiques. Si le nombre de chromosomes est supérieur à la valeur déclarée, si certains marqueurs chromosomiques ne sont pas retrouvés au stade de la banque de cellules de travail au niveau le plus élevé utilisé pour la production, ou si les caryotypes présentent des différences, la lignée cellulaire n'est pas utilisée pour la fabrication de vaccins.

Identification de l'espèce. Il sera démontré, par une méthode validée, que les cellules de la banque de cellules primaire et de la banque de cellules de travail au niveau de passage le plus élevé utilisé en production appartiennent à l'espèce d'origine indiquée.

Lorsqu'un essai d'immunofluorescence est effectué avec le sérum spécifique de l'espèce dont proviennent les cellules, et qu'il s'avère que toutes les cellules examinées sont fluorescentes, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres essais avec des réactifs permettant de détecter une contamination par des cellules d'autres espèces.

Contamination bactérienne et fongique. Les cellules satisfont à l'essai de stérilité (2.6.1). L'échantillon de cellules examiné comprend au minimum le nombre de cellules contenues dans un tapis de 70 cm² ou, pour les cellules cultivées en suspension, un nombre de cellules à peu près équivalent. Les cellules sont maintenues en culture pendant au moins 15 jours, sans antibiotiques, avant d'effectuer l'essai.

Mycoplasmes (2.6.7). Les cellules satisfont à l'essai des mycoplasmes. Les cellules sont maintenues en culture pendant au moins 15 jours, sans antibiotiques, avant d'effectuer l'essai.

Virus étrangers. Les cellules ne doivent pas être contaminées par des virus. Les exigences générales relatives à la gestion de la présence de virus étrangers dans les cellules figurent dans le chapitre général 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les*

médicaments immunologiques vétérinaires. A la lumière des résultats de l'évaluation des risques, les essais peuvent être restreints ou ne pas être effectués.

Rétrovirus. Un essai *in vitro* validé est effectué afin de détecter la présence de rétrovirus dans les lignées cellulaires de mammifères. En cas de présence de rétrovirus connue ou établie par des essais comme une recherche de transcriptase inverse (essai PERT - *product-enhanced reverse transcriptase*, 2.6.21), il convient d'effectuer des essais d'infectiosité. Un essai PERT peut convenir pour détecter des rétrovirus infectieux après passage sur des cellules permisives.

Etant donné que la sensibilité des essais PERT est très grande, l'interprétation d'un signal positif peut être équivoque.

Les cellules de semence présentant des rétrovirus infectieux ne sont pas acceptables pour la production de vaccins. Cependant, dans des cas exceptionnels de résultat positif ou équivoque lors d'un essai d'infectiosité, il peut être justifié et autorisé d'utiliser les cellules en question. La justification doit alors être fondée sur une évaluation des risques comprenant toutes les données disponibles et tout traitement ultérieur jusqu'à l'obtention du produit final. Les résultats de cette évaluation doivent démontrer que le risque associé à la présence de rétrovirus infectieux est négligeable dans le produit final.

Pouvoir tumorigène. Le risque que représente une lignée cellulaire pour l'espèce cible sera évalué, et des essais effectués si nécessaire.

CELLULES PRIMAIRES

Dans la plupart des cas, l'utilisation de cellules primaires comme substrat de fabrication de vaccins destinés à des mammifères n'est pas acceptable parce que des lignées cellulaires peuvent être employées. Si un vaccin est produit en culture de cellules primaires, celles-ci doivent provenir d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés totalement protégé contre l'introduction de maladies (barrières sanitaires, filtres sur les ouvertures d'aération, système approprié de quarantaine avant l'introduction d'animaux, par exemple). S'il s'agit d'élevages de poulets, ils sont conformes aux exigences prescrites dans le chapitre général 5.2.2. *Elevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins.* S'il s'agit d'autres animaux, il sera démontré que l'élevage est exempt de microorganismes pathogènes spécifiés. L'ensemble des reproducteurs de l'élevage à partir duquel sont obtenues des cellules primaires destinées à la fabrication de vaccins est soumis à des contrôles comprenant par exemple des examens sérologiques de routine effectués 2 fois par an au moins et, entre deux examens de routine, 2 examens sérologiques supplémentaires effectués sur 15 pour cent des reproducteurs.

Il convient d'utiliser chaque fois que possible, en particulier pour les cellules de mammifères, un système de lot de semence comprenant, par exemple, des banques de cellules primaires ayant subi moins de 5 passages et des banques de cellules de travail n'ayant pas subi plus de 5 passages à partir de la préparation initiale de la suspension cellulaire obtenue à partir des tissus animaux.

Chaque banque de cellules primaire, chaque banque de cellules de travail et les cellules au niveau de passage maximal utilisé en production sont soumises aux essais indiqués dans le tableau 5.2.4.-2, selon les méthodes décrites ci-après. L'échantillon examiné couvrira toutes les sources de cellules utilisées pour la fabrication du lot. Aucun lot de vaccin fabriqué avec ces cellules ne sera libéré si l'un des essais a donné des résultats non satisfaisants.

Tableau 5.2.4.-2. – Stades des cultures de cellules primaires auxquels les caractéristiques sont évaluées

	Banque de cellules primaire	Banque de cellules de travail	Niveau de passage maximal
Microscopie générale	+	+	+
Identification de l'espèce	+	-	-
Bactéries/Champignons	+	+	-
Mycoplasmes	+	+	-
Virus étrangers (si recherchés)	+	+	-
Rétrovirus endogènes (mammifères)	+	+	-

Microscopie générale. L'aspect des tapis cellulaires, avant et après coloration histologique, est décrit. Des informations sont enregistrées, si possible sous forme de données numériques, sur la vitesse et le taux de croissance notamment. De même, la présence ou l'absence d'une inhibition de contact, de cellules pluri nucléées ou de toute autre anomalie cellulaire est indiquée.

Identification de l'espèce. Il sera démontré, par une méthode validée, que les cellules de la banque de cellules primaire appartiennent à l'espèce d'origine déclarée.

Lorsqu'un essai d'immunofluorescence est effectué avec le sérum spécifique de l'espèce dont proviennent les cellules, et qu'il s'avère que toutes les cellules examinées sont fluorescentes, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres essais avec des réactifs permettant de détecter une contamination par des cellules d'autres espèces.

Contamination bactérienne et fongique. Les cellules satisfont à l'essai de stérilité (2.6.1). L'échantillon de cellules examiné comprend au minimum le nombre de cellules contenu dans un tapis de 70 cm² ou, pour les cellules cultivées en suspension, un nombre de cellules à peu près équivalent. Les cellules sont maintenues en culture pendant au moins 15 jours, sans antibiotiques, avant d'effectuer l'essai.

Mycoplasmes (2.6.7). Les cellules satisfont à l'essai des mycoplasmes. Les cellules sont maintenues en culture pendant au moins 15 jours, sans antibiotiques, avant d'effectuer l'essai.

Virus étrangers. Les cellules ne doivent pas être contaminées par des virus. Les exigences générales relatives à la gestion de la présence de virus étrangers dans les cellules figurent dans le chapitre général 5.2.5. A la lumière des résultats de l'évaluation des risques, les essais peuvent être restreints ou ne pas être effectués.

Rétrovirus. Un essai *in vitro* validé est effectué afin de détecter la présence de rétrovirus dans les cellules primaires de mammifères. En cas de présence de rétrovirus connue ou établie par des essais comme une recherche de transcriptase inverse (essai PERT - *product-enhanced reverse transcriptase*, 2.6.21), il convient d'effectuer des essais d'infectiosité. Un essai PERT peut convenir pour détecter des rétrovirus infectieux après passage sur des cellules permisives.

Etant donné que la sensibilité des essais PERT est très grande, l'interprétation d'un signal positif peut être équivoque.

Les cellules primaires présentant des rétrovirus infectieux ne sont pas acceptables pour la production de vaccins. Cependant, dans des cas exceptionnels de résultat positif ou équivoque lors d'un essai d'infectiosité, il peut être justifié et autorisé d'utiliser les cellules en question. La justification doit alors être fondée sur une évaluation des risques comprenant toutes les données disponibles et tout traitement ultérieur jusqu'à l'obtention du produit final. Les résultats de cette évaluation doivent démontrer que le risque associé à la présence de rétrovirus infectieux est négligeable dans le produit final.



07/2020:50205

5.2.5. GESTION DES AGENTS ÉTRANGERS DANS LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES VÉTÉRINAIRES

1. CHAMP D'APPLICATION

Les matières utilisées lors de la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) sont susceptibles d'être contaminées par des agents étrangers (bactéries, mycoplasmes, champignons et virus). Le présent chapitre général traite exclusivement de la question des agents étrangers vivants réplicatifs et le terme « agents étrangers » doit donc être compris tout au long du chapitre général comme faisant référence à des organismes vivants réplicatifs.

Pour garantir l'absence d'agents étrangers dans les MIV, les exigences énoncées dans le présent chapitre général s'appliquent aux matières utilisées à tous les stades de la fabrication.

Tout au long du chapitre général, on entend par « matières » des matières de départ d'origine animale ou humaine. Il peut s'agir de semences, de substrats de production (par exemple oeufs embryonnés, substrats cellulaires, animaux), d'ingrédients des milieux de culture et de substances produites par lots et utilisées au cours du procédé de production du vaccin (par exemple, excipients ou adjuvants).

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX ET EXIGENCES

Les matières d'origine animale ou humaine satisfont aux exigences de la Pharmacopée Européenne (s'il existe une monographie les concernant).

L'utilisation de matières d'origine animale ou humaine est soumise à des restrictions en raison des problèmes de sécurité liés aux agents pathogènes que ces matières sont susceptibles de contenir. Les mesures générales suivantes sont recommandées pour éviter la contamination tout au long du procédé de production et sur le produit final :

- dans la mesure du possible, évitez l'utilisation de substances d'origine animale ou humaine, ou réduisez-la à un minimum,
- dans la mesure du possible, utilisez des matières dont il est attendu ou démontré qu'elles sont exemptes d'agents étrangers,
- utilisez des procédés de production normalisés et bien maîtrisés qui tiennent compte des systèmes de qualité en place, afin de prévenir l'introduction d'agents étrangers pendant la production,
- appliquez des traitements capables d'éliminer ou d'inactiver les agents étrangers.

Conformément aux principes de gestion du risque détaillés ci-après, la liste des agents étrangers à rechercher dans le produit final se limite aux agents qui ne peuvent être exclus par d'autres moyens.

Exigences générales :

- tout lot de semence primaire (après traitement, le cas échéant) contenant des agents étrangers, quels qu'ils soient, autres que l'espèce et la souche indiquée, est impropre à la production de vaccins,
- tout substrat (après traitement, le cas échéant) dans lequel la présence d'agents étrangers est constatée doit être détruit ou n'être utilisé qu'en des circonstances exceptionnelles et justifiées,
- tout lot de substance (après inactivation ou traitement, le cas échéant) dans lequel la présence d'agents étrangers est constatée doit être détruit ou n'être utilisé qu'en des

circonstances exceptionnelles et justifiées ; pour que son utilisation soit acceptée, il doit lui être appliqué un traitement supplémentaire garantissant l'élimination ou l'inactivation de l'agent étranger dans le produit final, et il doit ensuite être démontré que l'élimination ou l'inactivation a été satisfaisante,

- sauf indication contraire, tout produit final dans lequel la présence d'un agent étranger a été constatée doit être détruit.

3. GESTION DU RISQUE

Aucune mesure ni aucune combinaison de mesures ne peut garantir la sécurité de l'utilisation de substances d'origine animale ou humaine. Il est cependant possible de réduire les risques associés à une telle utilisation. Il est donc nécessaire pour les fabricants de MIV d'en tenir compte au moment du choix d'une matière destinée à être utilisée en production et de mener une évaluation du risque, en prenant en considération l'origine et la nature de la matière et les étapes de fabrication auxquelles elle est soumise.

De plus, des procédures de gestion du risque doivent être appliquées. Tout risque résiduel doit être évalué par rapport aux bénéfices potentiels découlant de l'utilisation de la matière pour la fabrication du MIV.

3-1. ÉVALUATION DU RISQUE

Le risque de contamination des matières, et du MIV qui en résulte, par des agents étrangers doit être évalué.

L'évaluation du risque doit tenir compte :

- des maladies animales affectant la région ou le pays d'origine des animaux à partir desquels la matière est obtenue,
- des maladies infectieuses potentielles chez l'espèce source,
- des maladies infectieuses potentielles chez l'espèce cible,
- de l'inféctiosité prévisible de l'organe ou tissu source, et des résultats d'essais des agents étrangers déjà disponibles,
- de l'efficacité de chaque traitement d'inactivation spécifique appliquée aux matières en cours de procédé ; cette efficacité dépend de la résistance de l'agent étranger potentiel au traitement en question et de l'étendue de la contamination.

Sur la base de ces informations et des listes d'agents étrangers figurant dans l'annexe I, l'établissement d'une liste des agents étrangers susceptibles d'être présents dans la matière est considéré comme faisant partie de l'évaluation du risque. Les listes fournies à l'annexe I n'excluent pas la prise en considération d'agents supplémentaires, si nécessaire.

Lors de l'évaluation du risque de présence de ces agents étrangers dans le produit final, les éléments suivants doivent être pris en considération :

- le stade de production auquel pourrait se produire la contamination et toutes les étapes ultérieures du procédé de fabrication,
- la capacité du procédé de production à amplifier un agent étranger (par exemple : un contaminant viral peut se multiplier sur un substrat cellulaire pendant la production, mais pas sur un milieu acellulaire ; des virus sont incapables de se multiplier *in vitro*), ou à l'éliminer (purification, inactivation, etc.).

Il peut être nécessaire de répéter l'évaluation du risque et de réévaluer et réviser les étapes de la gestion du risque décrites ci-après pour tenir compte des changements et veiller à ce que la matière réponde toujours à ces exigences. Ces changements peuvent être, par exemple :

- une évolution de l'incidence de certaines maladies dans la région ou le pays d'origine des animaux utilisés comme source pour la matière, notamment les maladies émergentes (nouveaux pathogènes),
- tout changement dans le procédé de production ou dans les matières sources utilisées.

3-2. CONTRÔLE DU RISQUE

L'évaluation du risque permet de définir et d'appliquer des mesures de contrôle appropriées à toutes les étapes, depuis l'approvisionnement en matières jusqu'au stade du produit final, afin de garantir l'absence de risque d'agents étrangers. Selon la matière, une ou plusieurs des mesures suivantes sont appliquées :

- l'imposition de restrictions, avec audit, vis-à-vis de la source de la matière,
- l'utilisation de procédures d'inactivation validées,
- la démonstration de la capacité d'une étape de production à éliminer ou inactiver des agents étrangers,
- la recherche des agents étrangers dont la présence n'a pas pu être exclue lors de l'évaluation du risque.

La nécessité de rechercher des agents étrangers viraux sur le produit final et la stratégie de contrôle doivent être évaluées sur la base d'une évaluation du risque telle que décrite à la section 3-1.

Pour les vaccins viraux, la recherche d'agents étrangers viraux sur le produit final peut ne pas être nécessaire, sous réserve que toutes les conditions générales suivantes soient remplies :

- les vaccins sont produits dans le respect de systèmes qualité bien établis (par exemple, dans les conditions prévues par les bonnes pratiques de fabrication),
- la semence primaire est exempte d'agents étrangers (absence établie par une évaluation du risque ou par des essais),
- les autres matières utilisées dans le procédé de production sont exemptes d'agents étrangers (absence établie par une évaluation du risque, par des essais ou par l'application d'un traitement) ; en particulier, la qualité des substrats peut être considérée au moyen d'un arbre de décision du même type que celui proposé à l'annexe II afin de réduire, si possible, les recherches d'agents étrangers dans les produits finis.

4. MESURES DE CONTRÔLE

4-1. MESURES DE CONTRÔLE DES MATIÈRES DE DÉPART

4-1-1. Mesures préventives pendant l'approvisionnement et la préparation

4-1-1-1. Lots de semence

Un registre de l'origine, de la date d'isolement et de l'historique des passages (y compris les procédés de purification et de caractérisation) est tenu pour chaque lot de semence primaire.

Dans la mesure du possible, des restrictions sont imposées sur les substances et les substrats utilisés pour la propagation du virus ou des bactéries entre l'isolat initial et la semence primaire établie (utilisation pour l'isolement d'oeufs embryonnés exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS)) afin d'empêcher l'introduction d'agents étrangers dans la semence ; ces mesures sont documentées et prises en compte dans l'évaluation du risque.

4-1-1-2. Substrats de production

Si la multiplication au stade du lot de semence primaire et pour tous les passages ultérieurs est effectuée en culture cellulaire, sur des oeufs embryonnés ou sur des animaux, il aura été établi au préalable que ces substrats sont appropriés à la production de vaccin.

4-1-1-2-1. Substrats cellulaires

Les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire sont conformes aux spécifications du chapitre général 5.2.4.

4-1-1-2-2. Oeufs de poule embryonnés

Lorsqu'il est fait référence, dans une monographie, à des élevages de poulets EOPS, ces élevages sont conformes aux spécifications du chapitre général 5.2.2.

Lorsque l'agent infectieux du vaccin est cultivé dans des embryons de poulet pour l'établissement d'une banque de cellules primaire et pour tous les passages d'un microorganisme jusqu'au lot de semence de travail compris, les oeufs utilisés doivent provenir d'élevages EOPS (5.2.2).

Lorsque, dans le cas des vaccins inactivés, l'agent infectieux (à partir du lot de semence de travail) est cultivé dans des embryons de poulet, ceux-ci proviennent soit d'élevages EOPS (5.2.2) soit d'élevages non-EOPS sains (5.2.13).

Lorsque, dans le cas des vaccins vivants, l'agent infectieux (à partir du lot de semence de travail) est cultivé dans des embryons de poulet, ceux-ci proviennent d'élevages EOPS (5.2.2).

4-1-1-2-3. Animaux

Les animaux utilisés pour la production d'immunosérum satisfont aux exigences de la monographie générale *Immunosérum pour usage vétérinaire (0030)*. Lorsqu'il n'y a aucune alternative à l'emploi d'animaux ou de tissus animaux pour la production de vaccins, les exigences suivantes s'appliquent.

Les poulets utilisés pour la production de vaccins proviennent d'un élevage EOPS (5.2.2).

Les autres animaux utilisés pour la production de vaccins sont exempts d'agents pathogènes spécifiés.

Les animaux utilisés sont exclusivement réservés à la production de vaccins. Ils sont maintenus dans des conditions qui les protègent de toute exposition à des maladies. Des essais sont effectués sur ces animaux et sur tous les animaux en contact avec eux, et il est démontré qu'ils sont exempts des agents infectieux figurant sur une liste préétablie. Ces essais sont renouvelés à intervalles appropriés. La liste des agents qu'il conviendra de contrôler est établie par une évaluation du risque qui tient notamment compte de l'espèce des animaux utilisés (et de l'espèce cible, si elle est différente) et de leur zone géographique d'origine. Leur alimentation provient d'une source contrôlée. Si l'espèce utilisée est concernée, des mesures sont prises afin d'éviter toute contamination par les agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Les animaux introduits dans le troupeau doivent provenir d'une source connue et disposer d'un historique de leur naissance et de leur élevage. L'introduction d'animaux dans l'élevage suit des procédures spécifiées comprenant notamment des mesures de quarantaine définies. Pendant la période de quarantaine, les animaux sont placés en observation pour déceler des signes cliniques de maladie. A la fin de la période de quarantaine, les animaux sont soumis à des essais fondés sur les résultats d'une évaluation du risque. L'évaluation du risque effectuée tient compte de l'espèce des animaux, de l'espèce cible si elle est différente, des signes cliniques de maladie éventuellement observés et de leur zone géographique d'origine.

Tout traitement médical de routine ou thérapeutique administré aux animaux pendant ou après la période de quarantaine doit être enregistré.

4-1-1-3. Milieux de production des vaccins

Dans l'évaluation du risque, il convient de fournir toute la documentation relative aux milieux utilisés, dans laquelle seront notamment précisées la liste des ingrédients dérivés d'animaux et la procédure d'inactivation appliquée (comme la stérilisation).

4-1-1-4. Substances d'origine animale

Toutes les substances d'origine animale utilisées pour la fabrication de MIV (y compris pour la formulation) doivent provenir d'une source connue et être accompagnées de pièces justificatives (établissant notamment l'espèce d'origine et la région ou le pays d'origine des animaux et tissus sources).

Les substances d'origine animale sont préparées à partir d'un vrac homogène désigné par un numéro de lot. Un lot peut contenir des substances dérivées d'un nombre non limité

d'animaux, mais une fois le numéro de lot défini et attribué, le lot ne doit être contaminé en aucune manière et rien ne doit lui être ajouté.

Sauf exception justifiée, l'utilisation de composants d'origine animale ou humaine (excipients ou adjuvants) dans la formulation des MIV n'est pas acceptable, sauf si ces substances sont considérées comme exemptes d'agents étrangers par une évaluation du risque ou si elles sont soumises à un traitement validé d'inactivation ou d'élimination des agents étrangers.

4-1-2. Traitement des matières de départ pour éliminer ou inactiver les agents étrangers

La méthode de production utilisée pour préparer la matière d'origine animale peut contribuer à l'élimination ou à l'inactivation des agents étrangers. D'autres traitements (par exemple inactivation) peuvent être appliqués.

La procédure d'inactivation et/ou les autres étapes de traitement choisies doivent avoir été validées et leur capacité à réduire le titre des agents étrangers potentiels dans la substance concernée par un facteur cumulé d'au moins 10^6 doit être démontrée.

Si cette réduction du titre ne peut pas être démontrée expérimentalement, un titre de prétraitement maximal doit être fixé pour l'agent étranger, en tenant compte de la réduction du titre garantie par l'étape d'inactivation/traitement et en conservant une marge de sécurité d'un facteur 100 ; chaque lot de substance doit être contrôlé pour déterminer le titre de prétraitement de départ et confirmer qu'il ne dépasse pas la limite spécifiée sauf si une évaluation convenable du risque, fondée sur des données recevables et appropriées, montre que les titres sont toujours au moins 100 fois inférieurs au titre pouvant réellement être inactivé.

La validation de la (des) procédure(s) est effectuée sur une gamme représentative appropriée de virus couvrant différentes dimensions et différents types (avec ou sans enveloppe, à ADN ou à ARN, brin simple ou double), en incluant des virus possédant différents degrés de résistance (à la température ou au pH, par exemple) et en tenant compte du (des) type(s) de procédure à appliquer ainsi que des virus pouvant être présents dans la matière. La mise en évidence de l'efficacité de la procédure peut prendre la forme de renvois à la littérature et/ou à des données expérimentales générées par le fabricant, mais ces renvois doivent être pertinents vis-à-vis des conditions qui seront présentes pendant la production et l'inactivation/traitement de la matière.

4-2. MESURES DE CONTRÔLE EN COURS DE PRODUCTION

4-2-1. Mesures préventives

Sauf exception justifiée et autorisée, les cellules et les virus/bactéries/parasites utilisés pour la production du vaccin sont cultivés dans un système de lot de semence.

La contamination croisée est évitée pendant la production par l'application de systèmes qualité bien établis (en respectant, par exemple, des conditions qui répondent aux bonnes pratiques de fabrication).

4-2-2. Elimination ou inactivation d'agents étrangers en cours de production

Pendant la production, certaines étapes du procédé peuvent entraîner l'élimination ou l'inactivation de contaminants éventuels.

Par exemple, dans le cas de MIV inactivés, la méthode utilisée pour inactiver l'ingrédient actif peut être considérée comme un moyen d'inactivation des contaminants éventuels provenant des matières d'origine animale utilisées dans la fabrication de l'ingrédient actif considéré.

De même, pour les vaccins inactivés produits sur des œufs embryonnés provenant d'élevages sains, le processus d'inactivation appliqué à l'ingrédient actif peut être considéré comme un moyen d'inactivation de contaminants potentiels.

4-3. MÉTHODES DE DÉTECTION D'AGENTS ÉTRANGERS

4-3-1. Conditions préalables

Cette section décrit l'approche générale suivie pour les méthodes de détection des agents étrangers. Etant donné la grande variété des matières à examiner, il n'est pas possible de décrire toutes les méthodes appropriées. Par conséquent, toute méthode satisfaisant aux exigences décrites dans ce chapitre général peut être utilisée. Les résultats des essais sont acceptables s'il a été démontré que la méthode est de sensibilité et de spécificité adéquates pour la détection de l'agent étranger considéré.

Des échantillons destinés au contrôle de la qualité, comme des témoins positifs appropriés à teneur spécifiée en un agent représentatif et des témoins négatifs, sont inclus dans chaque série d'essais pour valider les résultats et évaluer la performance des essais.

Conformément aux principes de la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques*, la Commission européenne de Pharmacopée s'est engagée à réduire, chaque fois que possible, le nombre d'animaux nécessaires dans les essais de pharmacopée, et elle encourage le recours à des méthodes alternatives.

Les méthodes moléculaires, comme les techniques spécifiques d'amplification des acides nucléiques dotées d'un large spectre de détection peuvent servir d'alternatives aux essais *in vivo* ou être utilisées en complément ou à la place des essais par culture *in vitro*, sur la base d'une évaluation du risque.

Les résultats obtenus avec les méthodes moléculaires nécessitent une interprétation appropriée et des recherches complémentaires peuvent être nécessaires. Par exemple, si une technique d'amplification des acides nucléiques donne un signal positif, d'autres méthodes *in vitro* sont utilisées pour vérifier et documenter l'absence de viabilité des contaminants possibles.

En cas de résultats divergents émanant de méthodes différentes, une évaluation du risque doit être effectuée. A titre exceptionnel, quand aucune méthode d'essai *in vitro* n'est disponible, l'utilisation de méthodes d'essai *in vivo* est jugée acceptable si l'évaluation du risque en justifie la nécessité.

4-3-2. Informations spécifiques

Stérilité : la recherche de contamination bactérienne et fongique est effectuée conformément au chapitre général 2.6.1. Pour les contaminants bactériens et fongiques non décelables par l'essai de stérilité (agents pathogènes intracellulaires, par exemple), d'autres méthodes appropriées sont utilisées, comme par exemple celles utilisant les techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21).

Mycoplasmes : la recherche des mycoplasmes est effectuée conformément au chapitre général 2.6.7.

Virus étrangers : la recherche de virus étrangers est effectuée à l'aide de méthodes faisant appel à des techniques moléculaires, comme par exemple les techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21), ou de méthodes de culture conformément au chapitre général 2.6.37. *Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture.*

Les méthodes faisant appel à des techniques moléculaires sont généralement très spécifiques et il faut donc veiller à choisir des paramètres d'essai appropriés (par exemple, les amorces PCR doivent permettre la détection des différentes souches d'un agent étranger) et à prendre en considération les limites de la technique. Les résultats doivent être interprétés avec prudence.

ANNEXE I : LISTE DES AGENTS ÉTRANGERS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION POUR L'ÉVALUATION DU RISQUE

OISEAUX (volaille) - liste principale	
Agents virus	Agents bactériens
Atadénovirus (adénovirus aviaire du groupe III)	<i>Avibacterium (Haemophilus) paragallinarum</i>
Aviadénovirus	<i>Chlamydia</i> spp.
Métapneumovirus aviaire	<i>Mycobacterium avium</i>
Orthoréovirus aviaires	<i>Salmonella Pullorum</i>
Paramyxovirus aviaire, type I	
Poxvirus aviaire	
Rotavirus aviaire	
Virus de la bursite infectieuse, types I et II	
Virus de la grippe, type A	
Virus de la leucose aviaire (à l'exclusion du type endogène)	
Virus de la maladie de Marek et herpèsvirus 1 des méléagridés	
Virus de la néphrite aviaire	
Virus de la réticuloendothéliose aviaire	
Virus de l'encéphalomyélite aviaire	
OISEAUX (liste supplémentaire pour le poulet)	
Agents virus	Agents bactériens
Herpèsvirus des gallidés de type I	
Virus de la bronchite infectieuse aviaire	
Virus de l'anémie du poulet	
OISEAUX (liste supplémentaire pour le canard)	
Agents virus	Agents bactériens
Parvovirus du canard et de l'oie	
Virus de l'entérite du canard	
Virus de l'hépatite B du canard	
Virus de l'hépatite du canard, type I	
OISEAUX (liste supplémentaire pour l'oie)	
Agents virus	Agents bactériens
Parvovirus du canard et de l'oie	
Polyomavirus de l'oie (GHPV)	
Virus de l'entérite du canard	
OISEAUX (liste supplémentaire pour la dinde)	
Agents virus	Agents bactériens
Coronavirus de la dinde	
Paramyxovirus aviaires, sérotype 3 (APMV-3)	
Siadenovirus (adénovirus aviaire du groupe II)	
Virus de la maladie lymphoproliférative du dindon	
Virus de l'hépatite virale de la dinde	
OISEAUX (liste supplémentaire pour le pigeon)	
Agents virus	Agents bactériens
Columbid herpèsvirus 1	

BOVINS	
Agents virus	Agents bactériens
Adénovirus bovin	<i>Brucella</i> spp.
Coronavirus bovin	<i>Chlamydia</i> spp.
Entérovirus bovin	<i>Coxiella burnetii</i>
Herpèsvirus bovin, type 1 BHV-1 (RIB)	<i>Leptospira</i> spp.
Herpèsvirus des alcéphalins	
Herpèsvirus ovin, type 2 (fièvre catarrhale maligne, type européen)	
Herpèsvirus porcin, type 1	
Papillomavirus bovin	
Parvovirus bovin	
Polyomavirus bovin	
Réovirus	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réPLICATION)	
Rhinovirus bovin	
Rotavirus	
Virus Akabane	
Virus de la dermatose nodulaire contagieuse	
Virus de la diarrhée virale bovine	
Virus de la fièvre aphteuse	
Virus de la fièvre catarrhale du mouton	
Virus de la fièvre de la vallée du Rift	
Virus de la fièvre éphémère bovine	
Virus de la leucémie bovine	
Virus de la maladie de Borna	
Virus de la maladie hémorragique épizootique	
Virus de la paravaccine	
Virus de la peste bovine	
Virus de la stomatite papuleuse bovine	
Virus de la stomatite vésiculeuse	
Virus de la vaccine	
Virus de la Vallée Cache	
Virus de l'encéphalite à tiques	
Virus de Schmallenberg	
Virus de Wesselsbron	
Virus Jena (norovirus)	
Virus parainfluenza 3 bovin	
Virus rabique	
Virus syncytial respiratoire bovin	

OVINS/CAPRINS	
Agents virus	Agents bactériens
Adénovirus ovin/caprin	<i>Brucella melitensis</i>
Herpèsvirus caprin	<i>Brucella ovis</i>
Herpèsvirus ovin, type 2 (fièvre catarrhale maligne, type européen)	<i>Chlamydia</i> spp.
Herpèsvirus porcin, type 1	<i>Coxiella burnetii</i>
Papillomavirus ovin	<i>Leptospira</i> spp.

OVINS/CAPRINS	
Agents vitaux	Agents bactériens
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	
Virus Akabane	
Virus de la clavelée / de la variole caprine	
Virus de l'adénocarcinome pulmonaire ovin (jaagsiekte)	
Virus de la diarrhée virale bovine	
Virus de la fièvre aphèteuse	
Virus de la fièvre catarrhale du mouton	
Virus de la fièvre de la Vallée du Rift	
Virus de la maladie de Borna	
Virus de la maladie du mouton de Nairobi	
Virus de la maladie hémorragique épizootique	
Virus de la peste des petits ruminants	
Virus de la pestivirose ovine	
Virus de l'arthrite encéphalite caprine / de la maladie de Maedi-Visna	
Virus de la Vallée Cache	
Virus de l'encéphalite à tiques	
Virus de l'orf	
Virus de Schmallenberg	
Virus de Wesselsbron	
Virus rabique	
Virus syncytial respiratoire ovin	

PORCINS	
Agents vitaux	Agents bactériens
Virus du syndrome respiratoire et reproducteur porcin	
Virus Nipah	
Virus rabique	

ÉQUIDÉS	
Agents vitaux	Agents bactériens
Adénovirus équin	<i>Burkholderia mallei</i>
Alphavirus de l'encéphalite équine	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
Herpèsvirus équin (EHV-1, EH V-4)	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	
Rotavirus équin	
Virus de l'encéphalite japonaise	
Virus de l'encéphalose équine	
Virus de la grippe équine	
Virus de la maladie de Borna	
Virus de l'anémie infectieuse équine	
Virus de la peste équine africaine	
Virus de l'artérite équine	
Virus de la stomatite vésiculaire	
Virus du Nil occidental	
Virus Hendra	
Virus rabique	

CANIDÉS	
Agents vitaux	Agents bactériens
Adénovirus canin	<i>Brucella canis</i>
Coronavirus canin	<i>Leptospira</i> spp.
Herpèsvirus canid	
Herpèsvirus porcin, type 1	
Papillomavirus oral canin	
Parvovirus canin	
Virus de la maladie de carré	
Virus parainfluenza canin, type 2	
Virus rabique	

FÉLINS	
Agents vitaux	Agents bactériens
Calicivirus félin	<i>Chlamydia felis</i>
Coronavirus félin	
Herpèsvirus félin, type 1	
Herpèsvirus porcin, type 1	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	
Spumavirus félin (virus félin induisant la formation de syncytium)	
Virus de la leucémie féline	
Virus de la panleucopénie féline	
Virus de la vaccine	

FÉLINS		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Virus de l'immunodéficience féline		Virus de la pneumonie murine
Virus du sarcome félin		Virus Sendai
Virus rabique		Virus simien, type 5

LAPINS		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Arénavirus (virus de la chorioméningite lymphocytaire)	<i>Francisella tularensis</i>	
Coronavirus entérique du lapin		Coronavirus du rat / Virus de la sialodacryoadénite
Herpesvirus cuniculi		Réovirus, type 3
Herpèsvirus porcin, type 1		Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)
Parvovirus du lapin		Virus de la pneumonie murine
Poxvirus du lapin		Virus de l'encéphalomyélite murine
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)		Virus de Kilham
Rotavirus		Virus Hantaan
Simplexvirus		Virus Sendai
Virus de la maladie hémorragique du lapin		Virus Toolan
Virus de l'encéphalomyocardite		
Virus du myxome et du fibrome		
Virus rabique		

RONGEURS (SOURIS)		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Adénovirus de la souris	Bacille respiratoire associé aux cils	
Cytomégalovirus de la souris	<i>Helicobacter</i> spp.	
Polyomavirus		
Réovirus, type 3		
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)		
Rotavirus de la souris		
Virus de la chorioméningite lymphocytaire		
Virus de la pneumonie murine		
Virus de l'ectromélie		
Virus de l'encéphalomyélite murine		
Virus de l'hépatite murine		
Virus de Kilham		
Virus élévateur de la lactate déshydrogénase		
Virus Hantaan		
Virus minute de la souris		
Virus Sendai		
Virus thymique		

RONGEURS (HAMSTER)		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Réovirus, type 3	Bacille respiratoire associé aux cils	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	<i>Helicobacter</i> spp.	
Virus de la chorioméningite lymphocytaire		

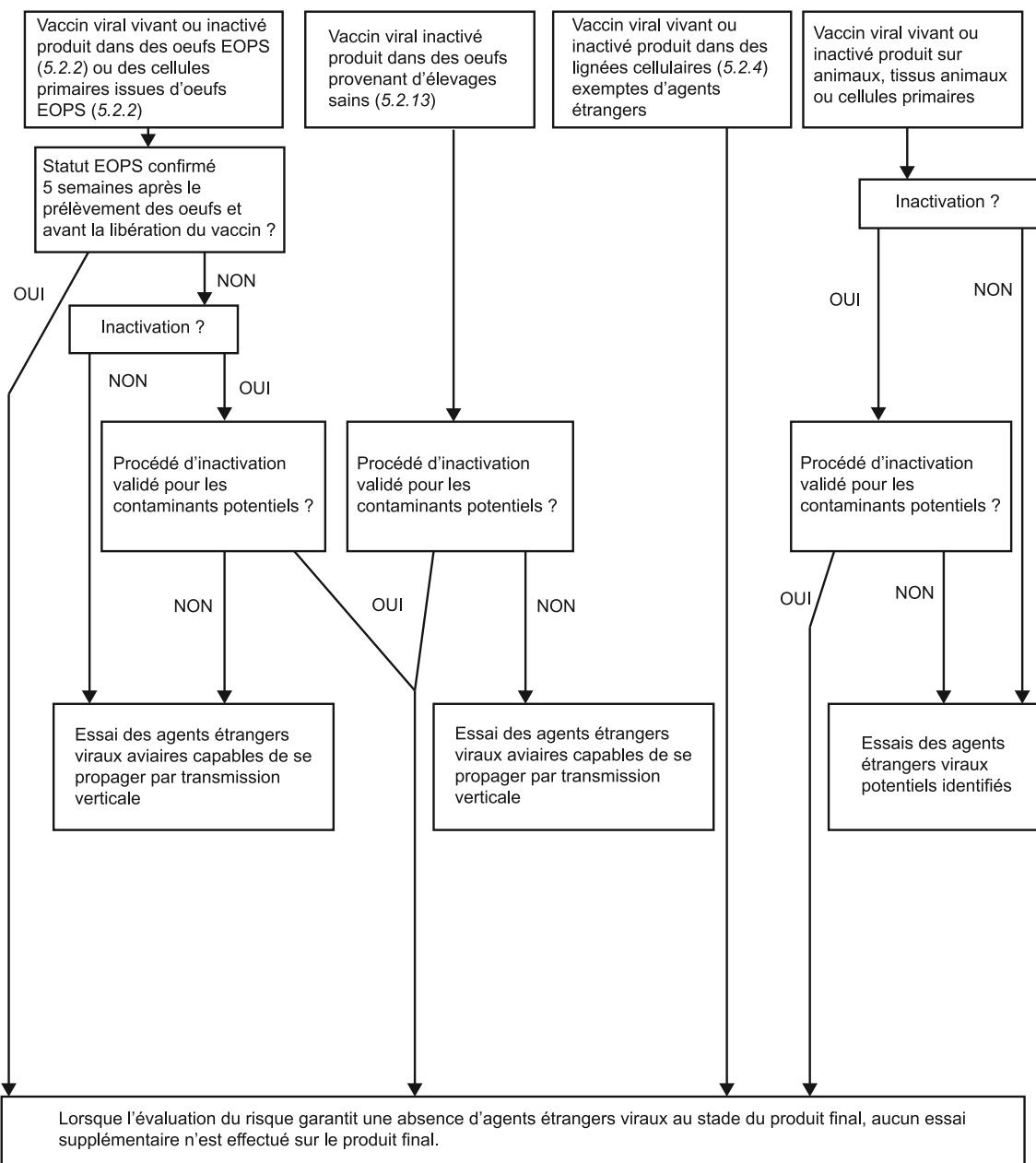
RONGEURS (RAT)		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Coronavirus du rat / Virus de la sialodacryoadénite	Bacille respiratoire associé aux cils	
Réovirus, type 3	<i>Helicobacter</i> spp.	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)		
Virus de la pneumonie murine		
Virus de l'encéphalomyélite murine		
Virus de Kilham		
Virus Hantaan		
Virus Sendai		
Virus Toolan		

PRIMATES (CELLULE VERO)		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Herpèsvirus		
Réovirus		
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)		
Virus de la diarrhée virale bovine		
Virus simien 5		
Virus simien 40		

SALMONIDÉS		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Alphavirus des salmonidés	<i>Aeromonas salmonicida</i>	
Virus de la nécrose hématopoïétique infectieuse (IHNV)	<i>Francisella</i> spp. <i>ichtyopathogène</i>	
Virus de la nécrose pancréatique infectieuse (IPNV)	<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	
Virus de l'anémie infectieuse du saumon (ISAV)	<i>Piscirickettsia salmonis</i>	
Virus de la septicémie hémorragique virale (VHSV)	<i>Renibacterium salmoninarum</i> , <i>Vibrio anguillarum</i>	

POISSONS		
Agents vitaux	Agents bactériens	
Betanodavirus	<i>Aeromonas salmonicida</i>	
	<i>Edwardsiella ictaluri</i>	
Herpèsvirus cyprin 3	<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	
Ictalurivirus	<i>Francisella</i> spp. pathogène pour les poissons	
Iridovirus de la daurade japonaise	<i>Piscirickettsia salmonis</i>	
Rhabdovirus de la perche	<i>Renibacterium salmoninarum</i>	
Virus de la nécrose hématopoïétique épizootique (EHNV)	<i>Vibrio anguillarum</i>	
Virus de la septicémie hémorragique virale (VHSV)		
Virus de la virémie printanière de la carpe		
Virus de l'herpèsvirose du saumon masou		

**ANNEXE II : STRATÉGIE DE CONTRÔLE : EXEMPLE
D'ARBRE DE DÉCISION**





07/2020:50213

5.2.13. ÉLEVAGES SAINS DE POULETS POUR LA PRODUCTION DE VACCINS INACTIVÉS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Le risque lié à l'utilisation d'oeufs provenant d'élevages sains de poulets doit être évalué conformément au chapitre général 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.*

Lorsque des oeufs provenant d'élevages sains de poulets sont utilisés pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire, le statut sanitaire d'un élevage est assuré au moyen du système décrit ci-après.

Un élevage est défini comme un groupe de poulets partageant un environnement commun sans aucun contact avec des élevages de volailles de statut sanitaire inférieur.

Un élevage reconnu sain est issu d'oeufs embryonnés provenant d'élevages sains ou de lots de reproducteurs d'état sanitaire identique.

Une fois défini le lot de poules pondeuses, aucun poulet de statut sanitaire inférieur ne peut y être ajouté. Des mesures appropriées sont prises pour empêcher, ou réduire de manière significative, l'entrée de rongeurs, d'oiseaux sauvages et d'insectes, et pour interdire l'accès au personnel non autorisé.

Le personnel, autorisé à pénétrer dans les locaux dans lesquels est installé l'élevage, ne doit avoir aucun contact avec des oiseaux de statut sanitaire inférieur ou avec des agents potentiellement capables d'infecter l'élevage. Il est recommandé au personnel de se doucher et de changer de vêtements ou de porter des vêtements protecteurs avant de pénétrer dans l'installation contrôlée.

Il est recommandé, chaque fois que possible, d'utiliser des aliments d'une qualité permettant de réduire autant que possible l'introduction de microorganismes indésirables et d'utiliser de l'eau de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable. Les élevages peuvent être vaccinés. Il convient d'éviter, autant que possible, d'administrer des vaccins vivants avant ou pendant la période de collecte des oeufs ; dans le cas contraire, il convient de soigneusement prendre en considération les risques associés et de justifier cette vaccination conformément au chapitre général 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.*

Un registre permanent de la santé générale de l'élevage est tenu et toute anomalie fait l'objet d'une investigation. Les facteurs à surveiller comprennent les traitements médicaux (notamment les vaccinations), la morbidité, la mortalité, l'état physique général, l'alimentation, la production quotidienne d'oeufs et la qualité des oeufs. Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins 5 ans. Tout écart constaté par rapport à la normale quant aux paramètres de performance cités fait l'objet d'un signalement détaillé aux utilisateurs des oeufs dès que possible, dans un délai maximal de 14 jours.

Les élevages doivent être exempts de *Mycoplasma gallisepticum*, de *Mycoplasma synoviae* et de salmonelles pouvant avoir une incidence sur la santé publique ou être pathogènes pour les poulets. Les élevages sont contrôlés avant la ponte, puis à intervalles réguliers pendant la ponte et à la fin de la collecte des oeufs.

Les contrôles ou combinaisons de contrôles doivent avoir une spécificité et une sensibilité appropriées. Les échantillons à contrôler sont prélevés en au moins 4 endroits différents, sur un nombre d'animaux correspondant à un ratio de 5 pour mille. Le nombre d'échantillons prélevés n'est pas inférieur à 20.

CONTRÔLES DE ROUTINE DES ÉLEVAGES SAINS

Un examen clinique est effectué au moins 1 fois par semaine pendant toute la durée de vie de l'élevage, pour vérifier que les oiseaux sont exempts de tout signe d'infection. En cas de mortalité pendant la période de ponte due à des causes inconnues, une nécropsie est effectuée sur un nombre représentatif des carcasses disponibles. Dans les cas appropriés, des analyses histopathologiques, microbiologiques et virologiques sont réalisées pour confirmer le diagnostic.

MESURES À PRENDRE EN CAS DE DÉTECTION DE MALADIE INFECTIEUSE

Si les résultats montrent l'existence d'une contamination de l'élevage, tous les produits issus de l'élevage dans les 4 semaines précédant la date à laquelle a été établi le diagnostic positif peuvent présenter un risque de contamination. Si de tels produits ont déjà servi à la fabrication d'autres produits, il convient de soumettre ces derniers à une évaluation des risques pour déterminer s'ils peuvent ou non être utilisés pour la production de vaccins.

Les producteurs doivent notifier l'existence d'une contamination aux utilisateurs de tous les oeufs dans un délai maximal de 14 jours après sa découverte.

Un élevage, dans lequel un foyer clinique ou un contrôle positif a été confirmé pour *M. gallisepticum*, *M. synoviae* ou les salmonelles pouvant avoir une incidence sur la santé publique ou être pathogènes pour les poulets, ne peut pas regagner son statut d'élevage sain.

Monographies générales

Immunosérum pour usage vétérinaire..... 4881 Vaccins pour usage vétérinaire..... 4884

Monographies
générales



07/2020:0030

IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Immunosera ad usum veterinarium

DÉFINITION

Les immunosérum pour usage vétérinaire sont des préparations renfermant des immunoglobulines, des immunoglobulines purifiées ou des fragments d'immunoglobulines obtenus à partir de sérum ou de plasma d'animaux immunisés. Ils peuvent constituer des préparations brutes d'antisérum polyclonaux ou des préparations purifiées. Les immunoglobulines ou fragments d'immunoglobulines ont la capacité de neutraliser spécifiquement l'antigène utilisé pour l'immunisation. Les antigènes comprennent des toxines microbiennes ou autres, des antigènes bactériens ou viraux, des venins de serpents et des hormones. La préparation est destinée à une administration parentérale pour fournir une immunité passive.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Les immunosérum sont obtenus à partir de sérum ou de plasma d'animaux sains, immunisés par administration d'un antigène ou de plusieurs antigènes appropriés.

Il doit être démontré que la méthode de production donne de façon constante des lots d'immunosérum d'innocuité (5.2.6) et d'efficacité (5.2.7) satisfaisantes.

ANIMAUX DONNEURS

Les animaux utilisés sont exclusivement réservés à la production d'immunosérum. Ils doivent être maintenus dans des conditions les protégeant autant que possible de l'introduction de maladies. Des essais sont effectués sur les animaux donneurs et sur tous les animaux en contact avec eux et il est démontré qu'ils sont exempts d'une liste définie d'agents infectieux. Ces essais sont renouvelés à intervalles appropriés. La liste des agents pour lesquels des essais sont effectués inclut non seulement les agents qui sont pertinents pour l'animal donneur mais aussi ceux qui sont pertinents pour l'espèce cible recevant le produit. S'il n'a pas été démontré que les animaux donneurs sont exempts d'un agent pertinent, une justification doit être donnée et une procédure d'inactivation ou de purification validée sera incluse dans le procédé de fabrication. La nourriture des animaux provient d'une source contrôlée. Si les animaux donneurs sont des poulets, utilisez des poulets d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (5.2.2). Si les espèces utilisées sont concernées, des mesures sont prises afin d'éviter toute contamination par les agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Les animaux introduits dans le troupeau doivent autant que possible provenir d'une source connue et disposer d'un historique de leur naissance et de leur élevage. L'introduction d'animaux dans le troupeau respecte des procédures spécifiées, parmi lesquelles des mesures définies de quarantaine. Pendant la période de quarantaine, les animaux sont placés en observation et subissent des essais afin d'établir qu'ils sont exempts des agents indiqués sur la liste définie pour les animaux donneurs. Il peut être nécessaire de rechercher des agents supplémentaires chez les animaux en quarantaine, en fonction de l'historique connu de leur naissance et de leur élevage ou de toute information manquante concernant leur origine.

Tout traitement médical de routine ou thérapeutique administré aux animaux pendant ou après la période de quarantaine doit être enregistré.

ANTIGÈNE IMMUNISANT

Les principes décrits dans la section Production de la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) s'appliquent à la production de l'immunogène. L'antigène utilisé est identifié et caractérisé. Les matières premières utilisées pour la préparation de l'antigène doivent être contrôlées pour réduire autant que possible tout risque de contamination par des agents étrangers, selon les indications du chapitre général 5.2.5. L'antigène peut être mélangé avec un adjuvant approprié. L'immunogène doit être produit par lots. Les lots doivent être préparés et contrôlés de façon à garantir pour chaque lot une innocuité équivalente et l'absence d'agents étrangers ainsi que la production d'une réponse immunitaire satisfaisante et reproductible.

IMMUNISATION

Les animaux donneurs sont immunisés selon un schéma défini. Pour chaque animal, les détails concernant la dose d'antigène immunisant, la voie d'administration et les dates d'administration doivent être enregistrés. Les animaux sont maintenus sous surveillance médicale générale et l'apparition d'anticorps spécifiques est contrôlée aux étapes appropriées de la procédure d'immunisation.

PRÉLÈVEMENT DU SANG OU DU PLASMA

Les animaux sont minutieusement examinés avant chaque prélèvement. Seuls des animaux sains peuvent être utilisés comme donneurs. Le prélèvement du sang est fait par ponction veineuse ou plasmaphérèse. La zone de ponction est rasée, nettoyée et désinfectée. La méthode de prélèvement et le volume à prélever à chaque fois doivent être spécifiés. Le sang ou le plasma sont prélevés de façon à conserver la stérilité du produit. Si le sérum ou le plasma sont conservés dans l'attente d'un traitement ultérieur, des précautions sont prises pour éviter une contamination microbienne. Le prélèvement du sang ou du plasma est effectué en dehors du lieu où les animaux sont maintenus ou élevés et du lieu où l'immunosérum est ultérieurement traité.

Des critères clairs doivent être établis pour déterminer le temps écoulé entre l'immunisation et le premier prélèvement de sang ou de plasma ainsi que le temps écoulé entre les prélèvements ultérieurs et la durée de la période sur laquelle les prélèvements sont effectués. Les critères appliqués doivent tenir compte de l'effet des prélèvements sur la santé et le bien-être de l'animal ainsi que de l'effet, à plus ou moins long terme, sur la reproductibilité de la production des lots de produit fini.

Le taux de clairance des résidus pouvant survenir du fait de l'antigène immunisant ou de médicaments administrés doit être pris en compte. En cas de risque de résidus issus de substances chimiques, il peut être envisagé d'inclure une période de retrait pour le produit fini. Si l'agent immunisant est un organisme vivant, il se peut que le temps écoulé entre l'immunisation et le prélèvement doive tenir compte du temps nécessaire au donneur pour éliminer l'immunogène, en particulier si des organismes vivants résiduels peuvent être néfastes au receveur.

PRÉPARATION DU PRODUIT FINI

Plusieurs prélèvements individuels de plasma ou de sérum peuvent être mélangés pour former un vrac destiné à la préparation d'un lot. Le nombre de prélèvements pouvant être utilisés pour produire un vrac et la taille du vrac doivent être définis. Si un mélange n'est pas effectué, la procédure de production doit être très minutieusement contrôlée pour garantir une reproductibilité satisfaisante du produit.

La substance active doit subir une procédure de purification et/ou d'inactivation sauf si l'omission d'une telle étape a été justifiée et autorisée par l'Autorité compétente. La procédure appliquée doit avoir été validée et il doit avoir été établi qu'elle ne nuit pas à l'activité biologique du produit. Les études de validation doivent établir la capacité de la procédure à inactiver ou à éliminer tous les contaminants potentiels, comme les agents pathogènes pouvant être transmis par

l'animal donneur à l'espèce cible receveuse, et les agents infectieux comme ceux qui sont responsables d'infections ubiquistes chez les animaux donneurs et qui sont difficiles à éliminer chez ces animaux donneurs.

En ce qui concerne les immunoséums purifiés, les globulines contenant les substances immunisantes peuvent être obtenues à partir de l'immunoséum brut par traitement enzymatique et précipitation fractionnée, ou par d'autres méthodes physiques ou chimiques appropriées.

Conservateurs antimicrobiens. Les conservateurs antimicrobiens sont employés pour empêcher l'altération de la préparation ou éviter des effets indésirables suite à une contamination microbienne de l'immunoséum pendant son utilisation. Les conservateurs antimicrobiens ne sont pas incorporés dans les préparations cryodesséchées ; cependant, en fonction de la période maximale d'utilisation recommandée de l'immunoséum après reconstitution, ils peuvent être incorporés dans le diluant des préparations multidoses cryodesséchées. Généralement, il n'est pas acceptable d'incorporer un conservateur antimicrobien dans les préparations liquides unidoses, mais l'ajout d'un conservateur antimicrobien peut être acceptable, par exemple lorsque le même immunoséum est réparti en récipients unidoses et multidoses et n'est pas destiné à une utilisation chez des espèces pouvant être consommées. Dans le cas de préparations multidoses liquides, la nécessité d'un conservateur antimicrobien est évaluée en fonction de la possibilité de contamination pendant l'utilisation de l'immunoséum et de la période maximale d'utilisation recommandée du récipient entamé.

Au cours de la phase de développement, l'efficacité du conservateur antimicrobien pendant toute la durée de validité doit être démontrée à l'Autorité compétente.

L'efficacité du conservateur antimicrobien est évaluée comme décrit au chapitre général 5.1.3 ; dans le cas d'une préparation multidosée, des échantillons sont également prélevés afin de contrôler l'effet du conservateur antimicrobien sur la durée proposée de conservation après ouverture. Lorsque ni les critères A ni les critères B ne peuvent être respectés, dans les cas justifiés les critères suivants sont appliqués aux immunoséums pour usage vétérinaire : bactéries, pas d'augmentation à 24 h et 7 jours, réduction de $3 \log_{10}$ à 14 jours, pas d'augmentation à 28 jours ; champignons, pas d'augmentation à 14 jours et 28 jours.

L'addition d'antibiotiques en tant que conservateurs antimicrobiens n'est pas acceptable.

Sauf indication contraire dans la monographie, le vrac final est réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable, qui sont ensuite fermés pour exclure toute contamination.

La préparation peut être cryodesséchée.

Contrôles en cours de fabrication. Des essais appropriés sont effectués en cours de fabrication, par exemple sur des échantillons provenant des prélèvements avant qu'ils ne soient mélangés pour former un vrac.

ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

Les essais nécessaires à la démonstration de la conformité d'un lot de produit sont variables et dépendent d'un certain nombre de facteurs, y compris la méthode détaillée de production. Si un produit est soumis à un procédé validé d'inactivation des agents étrangers, l'essai des agents étrangers peut ne pas être effectué sur ce produit sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente. Des essais spécifiques de détection des agents étrangers peuvent être nécessaires en fonction de la nature et de l'utilisation du produit, en particulier lorsque le donneur et le receveur sont de même espèce. Il convient de procéder à une évaluation du risque (voir chapitre général 5.2.5) qui tienne compte de la nature de la préparation, de son risque de contamination et de l'utilisation du produit.

Si un produit est soumis à un procédé validé d'inactivation de mycoplasmes, l'essai des mycoplasmes peut ne pas être effectué sur ce produit sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente.

Seul peut être libéré pour utilisation un lot qui satisfait à chacune des exigences le concernant indiquées ci-après sous Identification, Essai et Activité et/ou dans la monographie spécifique concernée. En accord avec l'Autorité compétente, certains essais peuvent être omis si des essais en cours de fabrication donnent une garantie au moins équivalente de la conformité du lot ou si d'autres essais validés par rapport à la méthode de la Pharmacopée ont été effectués.

Certains essais, par exemple les essais de conservateur antimicrobien, des protéines étrangères et de l'albumine, peuvent être effectués par le fabricant sur le vrac final plutôt que sur le(s) lot(s) ou sous-lots de produit fini préparés à partir du vrac. Dans certaines circonstances, par exemple si les prélèvements sont faits dans des poches de plasmaphérèse, chaque poche constituant par essence un lot, les essais peuvent être effectués sur des mélanges d'échantillons, avec l'accord de l'Autorité compétente.

Il est admis que, conformément aux Prescriptions générales (section 1.1. Généralités), en ce qui concerne un immunoséum reconnu, l'application en routine de l'essai d'innocuité peut ne pas être exigée par l'Autorité compétente dans l'intérêt du bien-être des animaux si un nombre suffisant de lots consécutifs a été produit et s'il a été établi que ces lots ont satisfait à l'essai, démontrant ainsi la reproductibilité du procédé de fabrication. Des modifications significatives du procédé de fabrication peuvent nécessiter le rétablissement des essais de routine pour à nouveau établir la reproductibilité. Le nombre de lots consécutifs devant être testés dépend d'un certain nombre de facteurs comme le type d'immunoséum, la fréquence de production des lots et l'expérience acquise sur l'immunoséum lors des essais d'innocuité au cours du développement et lors de l'application des essais d'innocuité effectués sur chaque lot. Sans préjuger de la décision de l'Autorité compétente, à la lumière des informations disponibles pour un immunoséum donné, le contrôle de 10 lots consécutifs sera généralement suffisant pour la plupart des produits. Pour les produits présentant un risque inhérent quant à leur innocuité, il peut être nécessaire de continuer à effectuer l'essai d'innocuité sur chaque lot.

Essais sur animaux. En accord avec les dispositions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais doivent être effectués de façon à utiliser un nombre minimal d'animaux et à causer un minimum de douleur, de souffrance, de détresse ou de dommage prolongé. Les critères concernant l'évaluation des essais dans les monographies doivent s'appliquer dans ce cadre. Par exemple, s'il est indiqué qu'un animal est considéré comme étant positif, infecté, etc. si surviennent des signes cliniques typiques ou la mort, l'animal en question doit alors, dès l'obtention d'indications suffisantes d'un résultat positif, soit être euthanasié, soit être traité de façon appropriée pour éviter toute souffrance inutile. Conformément aux Prescriptions générales, des méthodes d'essai de substitution peuvent être utilisées pour démontrer la conformité à la monographie et l'utilisation de tels essais est particulièrement encouragée si elle conduit au remplacement ou à la réduction de l'utilisation d'animaux ou à la réduction de leurs souffrances.

pH (2.2.3). Le pH des immunoséums bruts et purifiés doit se situer dans les limites approuvées pour les produits.

Formaldéhyde. Si le formaldéhyde est utilisé pour la production d'immunoséum, un essai de détection du formaldéhyde libre est effectué comme prescrit sous Essai.

Autres agents d'inactivation. Lorsqu'un autre procédé d'inactivation est employé, des essais appropriés sont effectués pour démontrer que l'agent d'inactivation est éliminé soit totalement, soit jusqu'à un taux résiduel acceptable.

Essai d'activité effectué sur chaque lot. S'il existe une monographie spécifique pour le produit, l'essai décrit sous Activité n'est pas nécessairement effectué en essai de routine des immuno-sérum. Le type d'essai d'activité à effectuer sur chaque lot dépend des indications déclarées du produit. Des essais *in vitro* doivent être utilisés autant que possible. Les types d'essais exigés peuvent comprendre la mesure des anticorps dirigés contre des organismes infectieux spécifiques, la détermination du type d'anticorps (par exemple neutralisant ou opsonisant). Tous les essais doivent être validés. Les critères d'acceptabilité doivent être fixés par rapport à un lot dont il a été établi qu'il était conforme aux exigences spécifiées sous Activité si une monographie spécifique existe pour le produit, et dont l'efficacité a été démontrée satisfaisante, conformément aux indications déclarées pour le produit.

Immunoglobulines totales. Un essai relatif aux immunoglobulines totales et/ou aux gammaglobulines totales et/ou aux classes d'immunoglobulines spécifiques doit être effectué. Les résultats obtenus doivent satisfaire aux limites fixées pour le produit en accord avec l'Autorité compétente. La concentration en immunoglobulines dans le lot n'est pas supérieure à celle dont l'innocuité a été démontrée lors des études d'innocuité et, à moins que l'essai d'activité effectué sur chaque lot ne couvre de manière spécifique toutes les immunoglobulines appropriées, la concentration en immunoglobulines dans le lot n'est pas inférieure à celle du (des) lot(s) dont l'efficacité a été démontrée lors des études d'efficacité.

Protéines totales. Pour les produits dont des indications déclarées se rapportent à la teneur en protéines, de même qu'il est demandé de démontrer que la teneur dans le lot n'est pas supérieure à la limite supérieure indiquée, il doit être établi que la teneur en protéines totales dans le lot n'est pas inférieure à celle du (des) lot(s) dont l'efficacité a été démontrée lors des études d'efficacité.

Agents étrangers (5.2.5). Les immuno-sérum pour usage vétérinaire sont exempts d'agents étrangers.

Eau. Dans les cas appropriés, le procédé de cryodessiccation est vérifié par une détermination de la teneur en eau et il est établi que la teneur en eau est conforme aux limites fixées pour le produit.

IDENTIFICATION

L'identité du produit est établie par des essais immunologiques et, si nécessaire, par la détermination de son activité biologique. L'essai de l'activité peut également servir à l'identification.

ESSAI

Les exigences suivantes s'appliquent aux immuno-sérum liquides et aux immuno-sérum cryodesséchés reconstitués.

Protéines étrangères. Les protéines des immuno-sérum, précipitées par les antisérum spécifiques des protéines plasmatiques d'une série d'espèces appropriée, sont exclusivement celles de l'espèce animale déclarée comme ayant fourni l'immuno-sérum.

Albumine. Les immuno-sérum purifiés satisfont à l'essai de l'albumine. Sauf indication contraire dans la monographie, les immuno-sérum purifiés, examinés par électrophorèse, ne contiennent éventuellement de l'albumine qu'à l'état de traces et la teneur en albumine de la préparation reconstituée le cas échéant n'est en aucun cas supérieure à 30 g/L.

Protéines totales. Diluez la préparation à examiner avec une solution de chlorure de sodium R à 9 g/L pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifuger à fond rond, introduisez 2 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de molybdate de sodium R à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'acide sulfurique exempt d'azote R et de 30 volumes d'eau R. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le

surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25. Les résultats obtenus ne sont pas supérieurs à la limite maximale indiquée sur l'étiquette.

Conservateur antimicrobien. Déterminez la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode physicochimique appropriée. Cette teneur n'est pas inférieure à la valeur minimale efficace préalablement établie, ni supérieure à 115 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Formaldéhyde (2.4.18). Les préparations traitées par le formaldéhyde contiennent au maximum 0,5 g/L de formaldéhyde libre, sauf s'il a été démontré qu'une teneur plus élevée est bien tolérée.

Stérilité (2.6.1). Les immuno-sérum pour usage vétérinaire satisfont à l'essai de stérilité. Lorsque le volume du liquide contenu dans le récipient est supérieur à 100 mL, il est recommandé d'utiliser, si possible, la technique de filtration sur membrane. Si cette technique est utilisée, le temps d'incubation du milieu ne doit pas être inférieur à 14 jours. Lorsque la technique de filtration sur membrane ne peut être employée, la méthode d'inoculation directe peut être utilisée. Lorsque le volume de liquide dans chaque récipient est d'au moins 20 mL, la prise d'essai à utiliser pour chaque milieu de culture est d'au minimum 10 pour cent de ce volume, ou 5 mL en choisissant la valeur la plus petite. Le nombre approprié d'unités à examiner (2.6.1) représente 1 pour cent du lot avec un minimum de 4 et un maximum de 10.

Mycoplasmes (2.6.7). Les immuno-sérum pour usage vétérinaire satisfont à l'essai des mycoplasmes.

Innocuité. Un essai est effectué sur une des espèces pour lesquelles le produit est recommandé. Sauf si une surdose est spécifiquement contre-indiquée sur l'étiquette, il est administré par la voie indiquée 2 fois la dose maximale recommandée pour l'espèce utilisée. En cas d'avertissement contre l'administration d'une surdose, une dose unique est administrée. Pour les produits destinés aux mammifères, utilisez 2 animaux de l'âge minimal pour lequel le produit est recommandé. Pour les produits aviaires, utilisez au minimum 10 oiseaux de l'âge minimal recommandé. Les oiseaux sont maintenus en observation pendant 21 jours. Les autres espèces sont maintenues en observation pendant 14 jours. Il ne se produit aucune réaction anormale, locale ou générale.

Agents étrangers (5.2.5). Les immuno-sérum pour usage vétérinaire sont exempts d'agents étrangers. Effectuez une recherche des agents étrangers par des méthodes appropriées (par exemple celles reposant sur l'amplification en chaîne par polymérase (PCR)) ou par inoculation de cultures cellulaires (2.6.37) sensibles aux agents pathogènes de l'espèce de l'animal donneur et de cultures cellulaires sensibles aux agents pathogènes de chacune des espèces cibles receveuses indiquées sur l'étiquette. Des essais spécifiques de détection des agents étrangers peuvent être exigés selon la nature de la préparation, son risque de contamination et l'utilisation du produit. En particulier, des essais spécifiques concernant des agents pathogènes potentiels importants peuvent être exigés si le donneur et le receveur sont de même espèce.

Pour les immuno-sérum d'origine aviaire, un essai par inoculation d'oeufs embryonnés obtenus à partir d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (5.2.2) peut être effectué si d'autres méthodes ne permettent pas de détecter les agents étrangers potentiels.

ACTIVITÉ

Effectuez un essai de l'activité approprié.

S'il existe une monographie spécifique, effectuez le titrage biologique prescrit dans la monographie et exprimez le résultat en Unités Internationales par millilitre, lorsqu'elles existent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Les préparations liquides ne doivent pas être congelées.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- que la préparation est à usage vétérinaire,
- si la préparation est purifiée ou non,
- le nombre minimal d'Unités Internationales par millilitre lorsqu'elles existent,
- le volume de la préparation contenu dans le récipient,
- les indications du produit,
- le mode d'emploi comprenant la durée de l'intervalle entre les administrations et le nombre maximal d'administrations recommandé,
- la (les) espèce(s) cible(s) receveuse(s) auxquelles l'immunosérum est destiné,
- les doses recommandées pour les différentes espèces,
- la (les) voie(s) d'administration,
- le nom de l'espèce des animaux donneurs,
- la teneur maximale en protéines totales,
- le nom et la quantité de tout agent antimicrobien ou de tout autre excipient,
- les contre-indications pour l'utilisation de l'immunosérum, y compris tout avertissement nécessaire concernant les dangers de l'administration d'une surdose,
- dans le cas des immunsérum cryodesséchés :
 - le nom ou la composition et la quantité du liquide à ajouter,
 - la période pendant laquelle l'immunosérum peut être utilisé après reconstitution.

07/2020:0062



VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Vaccina ad usum veterinarium

Dans le cas des vaccins combinés, pour chacun des composants faisant l'objet d'une monographie de la Pharmacopée, les dispositions de cette monographie s'appliquent avec, le cas échéant, les modifications indiquées dans les chapitres généraux 5.2.6. Evaluation de l'innocuité des vaccins et immunsérum vétérinaires et 5.2.7. Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunsérum vétérinaires.

Si un produit immunologique pour usage vétérinaire est destiné à un usage mineur, certains essais peuvent être exclus sous réserve de l'accord de l'Autorité compétente⁽¹⁾.

1. DÉFINITION

Les vaccins pour usage vétérinaire sont des préparations contenant des substances antigéniques destinées à induire une immunité active spécifique contre des maladies provoquées par des bactéries, des toxines, des virus, des champignons ou des parasites. Ces vaccins, vivants ou inactivés, induisent une immunité active, qui peut être transmise passivement par les anticorps d'origine maternelle, envers les agents infectieux qu'ils contiennent, et parfois également envers des organismes apparentés du point de vue antigénique. Ils peuvent contenir des microorganismes vivants ou inactivés (bactéries, virus ou champignons), des parasites, des fractions antigéniques

ou des substances élaborées par ces organismes (toxines, par exemple), rendues inoffensives, mais ayant conservé tout ou partie de leurs propriétés antigéniques ; les vaccins peuvent également être constitués par des mélanges de ces divers composants. Les antigènes peuvent être préparés par des méthodes biotechnologiques. Des adjuvants appropriés peuvent être incorporés afin d'améliorer les propriétés immunisantes des vaccins.

Certains termes employés dans les monographies des vaccins pour usage vétérinaire sont définis dans le chapitre général 5.2.1.

1-1. VACCINS BACTÉRIENS ET ANATOXINES BACTÉRIENNES

Les vaccins et les anatoxines bactériens sont préparés à partir de cultures en milieux liquides ou solides adéquats, ou par d'autres procédés appropriés ; cette section ne s'applique pas aux vaccins bactériens préparés en cultures cellulaires ou sur animaux vivants. La souche de bactérie utilisée peut avoir été modifiée par génie génétique. L'identité, l'activité antigénique et la pureté de chaque culture bactérienne utilisée sont soigneusement contrôlées.

Les vaccins bactériens contiennent des bactéries vivantes ou inactivées, ou leurs composants antigéniques ; ce sont soit des préparations liquides d'opacité variable, soit des préparations cryodesséchées.

Les anatoxines bactériennes sont préparées à partir de toxines, par réduction à un niveau très bas ou neutralisation complète de leur toxicité par des moyens physiques ou chimiques ; les moyens mis en oeuvre sont tels qu'ils n'altèrent pas l'activité immunisante du vaccin. Les toxines sont obtenues à partir de souches sélectionnées de microorganismes spécifiques, cultivés sur des milieux appropriés, ou sont obtenues par d'autres méthodes appropriées, par exemple la synthèse chimique.

Les anatoxines bactériennes sont des liquides limpides ou légèrement opalescents. Les anatoxines adsorbées se présentent sous forme de suspensions ou d'émulsions. Certaines anatoxines peuvent être cryodesséchées.

Sauf indication contraire, les dispositions et exigences mentionnées ci-dessous pour les vaccins bactériens s'appliquent aussi aux anatoxines bactériennes et aux produits contenant un mélange de cellules bactériennes et d'anatoxine.

1-2. VACCINS VIRAUX

Les vaccins vitaux sont préparés par multiplication en cultures cellulaires appropriées (5.2.4), dans des tissus, dans des microorganismes, dans des œufs embryonnés ou, lorsqu'il n'y a aucune autre possibilité, dans un animal vivant, ou par tout autre moyen approprié. La souche de virus utilisée peut avoir été obtenue ou modifiée par génie génétique ; elle peut également avoir été obtenue par synthèse. Ce sont des préparations liquides, congelées ou cryodesséchées d'un ou de plusieurs virus ou de sous-unités ou peptides vitaux.

Les vaccins vitaux vivants sont préparés à partir de virus de virulence atténuée ou de faible virulence naturelle envers l'espèce cible.

Les vaccins inactivés sont soumis à un procédé validé d'inactivation.

Qu'elles soient vivantes ou inactivées, les récoltes virales peuvent être purifiées et concentrées.

1-3. VACCINS UTILISANT DES VECTEURS

Les vaccins utilisant des vecteurs sont des préparations liquides ou cryodesséchées d'un ou de plusieurs microorganismes vivants (bactéries, virus ou champignons), non ou peu pathogènes pour l'espèce cible, dans lesquels ont été insérés 1 ou plusieurs gènes exprimant des antigènes qui suscitent une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis d'autres microorganismes.

(1) NOTE : Guideline on data requirements for immunological veterinary medicinal products intended for minor use or minor species/limited markets (EMA/CVMP/IWP/123243/2006, ainsi que les révisions ultérieures de ce document).

2. PRODUCTION

Dispositions générales. La production est conçue de manière à fournir un produit fini conforme aux exigences approuvées. Cette conformité est démontrée sur des lots lors des études d'innocuité et d'efficacité réalisées en cours de développement, et grâce à la stratégie de contrôle appliquée. Les essais à mettre en œuvre sont précisés ci-après, ainsi que dans les monographies spécifiques. Conformément aux Prescriptions générales, il n'est pas obligatoire pour un fabricant d'effectuer l'ensemble des essais de la monographie pour évaluer la conformité à la Pharmacopée avant libération d'un produit. Les essais *in vivo* utilisés en routine peuvent donc être, à terme, remplacés conformément aux principes de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, si le profil du produit est bien défini par un ensemble de paramètres, incluant la teneur en antigène et la qualité de l'antigène, établis en vue de vérifier si le procédé de fabrication produit de façon reproductible des lots finaux équivalents à un lot final répondant aux critères de la Pharmacopée.

Dans les cas appropriés, la production est conçue de manière à fournir un produit fini qui ne constitue pas une entrave aux programmes nationaux d'éradication des maladies.

2-1. MATIÈRE PREMIÈRE

2-1-1. Substrats de production. Les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire sont conformes aux spécifications du chapitre général 5.2.4.

Lorsque l'agent infectieux est cultivé dans des œufs de poule embryonnés, ceux-ci proviennent soit d'élevages EOPS (5.2.2) soit d'élevages non-EOPS sains (5.2.13).

Lorsque l'agent infectieux est cultivé dans des œufs embryonnés autres que des œufs de poule, il convient de tenir compte des exigences du chapitre 5.2.5, section 4-1-1-2-3. Animaux, pour les oiseaux dont proviennent les œufs.

Lorsqu'il n'y a aucune alternative à l'emploi d'animaux ou des tissus animaux pour la production d'un vaccin, les exigences du chapitre 5.2.5, section 4-1-1-2-3. Animaux s'appliquent.

Les exigences générales relatives à la gestion des agents étrangers dans les substrats de production figurent dans le chapitre général 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.*

2-1-2. Milieux utilisés pour la préparation des cultures d'ensemencement et pour la production. Les milieux utilisés pour la préparation des cultures d'ensemencement et pour la production sont préparés selon une formulation normalisée. Ils sont considérés comme des matières premières. Leur composition est spécifiée dans le descriptif du procédé de fabrication. La composition qualitative et quantitative de tous les milieux utilisés doit être enregistrée. Pour ce qui est des substances d'origine animale, l'espèce source et le pays ou la région d'origine sont spécifiés, et ils satisfont aux critères indiqués dans le chapitre général 5.2.5. Les méthodes utilisées pour la préparation des milieux, procédés de stérilisation compris, sont consignées.

Lors de la fabrication du produit, l'addition d'antibiotiques est normalement limitée aux liquides de culture cellulaire et autres milieux, aux inoculum injectés à des œufs et aux produits récoltés à partir de tissus et d'œufs embryonnés. Lors du développement du vaccin, toute addition d'antibiotiques est évaluée en tenant compte du type, du nombre et de la quantité des antibiotiques en question.

2-1-3. Lots de semence

2-1-3-1. Lots de semence bactériens

2-1-3-1-1. Exigences générales. Les bactéries utilisées pour la production du vaccin sont caractérisées en termes de genre et d'espèce (et le cas échéant de variété). Chaque lot de semence

primaire est soumis aux essais décrits ci-dessous. Un registre des conditions de conservation est tenu pour chaque lot de semence primaire. Un code spécifique d'identification est attribué à chaque lot de semence primaire.

2-1-3-1-2. Cultures. Le nombre minimal et le nombre maximal de subcultures effectuées pour chaque lot de semence avant l'étape de production sont spécifiés. Les méthodes utilisées pour la préparation des cultures de semence et celle des suspensions d'ensemencement, les techniques d'inoculation des bactéries, le titre et la concentration des inoculum et des milieux utilisés sont consignés. Il sera démontré que les subcultures réalisées ne modifient pas les caractéristiques de la semence (par exemple, dissociation ou propriétés antigéniques). Les conditions de conservation de chaque lot de semence sont consignées.

2-1-3-1-3. Identité et pureté. Il est établi, pour chaque lot de semence primaire, qu'il contient uniquement des bactéries de l'espèce et de la souche indiquées. Une description succincte de la méthode employée pour identifier chaque souche d'après ses caractéristiques biochimiques, sérologiques, morphologiques ou toute autre caractéristique appropriée, et la distinguer autant que possible des souches apparentées, est enregistrée, ainsi que les méthodes de détermination de la pureté de la souche.

2-1-3-2. Lots de semence de virus

2-1-3-2-1. Exigences générales. Les virus utilisés pour la production sont multipliés selon un système de lot de semence. Chaque lot de semence primaire est soumis aux essais décrits ci-dessous. Un registre des conditions de conservation est tenu pour chaque lot de semence. Un code d'identification est attribué à chaque lot de semence primaire. Sauf exception justifiée, le virus utilisé pour la production d'un vaccin n'aura pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire. Sauf indication contraire, les essais portant sur le lot de semence primaire qui sont décrits ci-dessous sont conduits sur du matériel n'ayant pas subi, en début d'essai, plus de 5 passages depuis le lot de semence primaire.

Lorsque le lot de semence primaire de virus se présente sous la forme d'une banque de cellules primaire porteuse du virus, les essais suivants sont effectués sur un volume approprié de virus obtenu par lyse des cellules de la banque de cellules primaire. Lorsque les essais appropriés ont été effectués sur des cellules lysées pour valider la banque de cellules primaire, il n'est pas nécessaire de les répéter.

2-1-3-2-2. Multiplication. La multiplication du virus au stade du lot de semence primaire et pour tous les passages ultérieurs est effectuée en culture cellulaire, dans des œufs embryonnés ou chez des animaux dont il a été établi qu'ils sont appropriés à la production de vaccin. Si des substances d'origine animale sont utilisées, elles satisfont aux spécifications prescrites dans le chapitre général 5.2.5.

2-1-3-2-3. Identification. Une méthode permettant d'identifier la souche vaccinale et de la distinguer autant que possible des souches apparentées est utilisée.

2-1-3-2-4. Contamination bactérienne et fongique. Le lot de semence primaire satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1).

2-1-3-2-5. Mycoplasmes (2.6.7). Le lot de semence primaire satisfait à l'essai des mycoplasmes.

2-1-3-2-6. Absence de virus étrangers. Les exigences générales relatives à la gestion des virus étrangers dans les lots de semence primaire figurent dans le chapitre général 5.2.5.

2-1-4. Substances. Dans les cas appropriés, les substances utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire sont conformes aux exigences des monographies applicables et aux exigences générales du chapitre général 5.2.5 relatives à la gestion des agents étrangers. Elles sont préparées de manière à éviter la contamination du vaccin.

2-2. CHOIX DE LA SOUCHE ET DE LA COMPOSITION VACCINALE

Au moment de décider de la souche à inclure dans le vaccin, ainsi que de la composition globale du vaccin, l'innocuité, l'efficacité et la stabilité sont des aspects critiques à prendre en compte.

2-2-1. Etudes d'innocuité et d'efficacité réalisées en cours de développement. Les prescriptions décrites par les chapitres généraux 5.2.6 et 5.2.7 concernent respectivement l'évaluation de l'innocuité et l'évaluation de l'efficacité ; ces indications peuvent être explicitées ou complétées par les exigences des monographies spécifiques.

2-2-1-1. Activité et pouvoir immunogène. Les essais intitulés Activité et Pouvoir immunogène dans les monographies ont un double objectif :

- la section Activité sert à établir, par un essai bien contrôlé réalisé dans des conditions expérimentales, l'activité minimale acceptable d'un lot de vaccin, qui doit être garantie pendant toute la durée de validité,
- les essais réalisés dans des conditions expérimentales contrôlées font normalement partie de la démonstration globale de l'efficacité du vaccin (voir chapitre général 5.2.7) ; la méthode mentionnée dans l'essai Pouvoir immunogène (en règle générale, la section Activité renvoie à cet essai) convient pour une part à ce type de contrôle.

2-2-1-2. Informations liées à la réalisation des études d'innocuité et d'efficacité. Lors du développement d'un vaccin, l'innocuité et le pouvoir immunogène sont démontrés pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées. Les principales voies d'administration utilisées sont les suivantes, mais cette liste n'est pas exhaustive :

- intramusculaire,
- sous-cutanée,
- intraveineuse,
- ophtalmique,
- orale,
- nasale,
- transfixion dans les pattes,
- transfixion,
- intradermique,
- intrapéritonéal,
- *in ovo*.

Les principales méthodes d'administration utilisées sont les suivantes, mais cette liste n'est pas exhaustive :

- injection,
- eau de boisson,
- pulvérisation,
- collyre,
- scarification,
- implantation,
- immersion.

Il est parfois spécifié dans les monographies qu'un essai donné est à effectuer pour chaque catégorie d'animaux de l'espèce cible pour lequel le produit est recommandé ou peut être recommandé. Les principales catégories à prendre en compte sont les suivantes, mais cette liste n'est pas exhaustive :

- *Mammifères* :
 - animaux gestants/animaux non gestants,
 - animaux principalement destinés à la reproduction/animaux principalement destinés à la production alimentaire,
 - animaux de l'âge (ou de la taille) minimal(e) recommandé(e) pour la vaccination.

- Espèces aviaires :

- oiseaux principalement destinés à la production d'oeufs/oiseaux principalement destinés à la production de viande,
- oiseaux avant ponte/oiseaux après le début de la ponte.

- Poissons :

- poissons reproducteurs/poissons essentiellement destinés à la production alimentaire.

2-2-2. Conservateurs antimicrobiens.

Les conservateurs antimicrobiens sont employés pour empêcher l'altération de la préparation ou éviter des effets indésirables suite à une contamination microbienne du vaccin se produisant pendant son utilisation, qui ne doit normalement pas dépasser 10 h après que le récipient a été entamé. Les conservateurs antimicrobiens ne sont pas incorporés dans les préparations cryodesséchées ; cependant, en fonction de la période maximale d'utilisation recommandée du vaccin après reconstitution, ils peuvent être incorporés dans le diluant des préparations multidoses cryodesséchées. Sauf exception justifiée et autorisée, il n'est pas acceptable d'incorporer un conservateur antimicrobien dans les préparations liquides unidoses mais l'ajout d'un conservateur antimicrobien peut être acceptable, par exemple lorsque le même vaccin est réparti en récipients unidoses et multidoses et lorsqu'il est utilisé pour des espèces qui ne sont pas destinées à la production alimentaire. Dans le cas de préparations multidoses liquides, la nécessité d'un conservateur antimicrobien est évaluée, compte tenu de la possibilité de contamination pendant l'utilisation du vaccin et de la période maximale d'utilisation recommandée du récipient entamé.

Au cours des études de développement, l'efficacité du conservateur antimicrobien pendant toute la période de validité sera démontrée de manière à saisir l'Autorité compétente.

L'efficacité du conservateur antimicrobien est évaluée comme il est décrit au chapitre général 5.1.3 et, en outre, des échantillons sont prélevés à intervalles appropriés pour contrôler les effets du conservateur antimicrobien sur la durée proposée de conservation après ouverture. Dans des cas justifiés, lorsque ni les critères A, ni les critères B ne peuvent être respectés, les critères suivants s'appliquent aux vaccins pour usage vétérinaire : bactéries, pas d'augmentation de 24 h à 7 jours, réduction de $3 \log_{10}$ à 14 jours, pas d'augmentation à 28 jours ; champignons, pas d'augmentation à 14 jours ni à 28 jours.

L'addition d'antibiotiques en tant que conservateurs antimicrobiens n'est généralement pas acceptable.

2-2-3. Stabilité. La durée de validité proposée sera justifiée par les résultats d'études de stabilité, qui comprennent des déterminations soit du titre en virus, soit du nombre de bactéries, soit de l'activité, effectuées à intervalles réguliers, jusqu'à 3 mois au-delà de la date de péremption, sur au moins 3 lots successifs et représentatifs du vaccin conservés dans les conditions recommandées et, le cas échéant, des mesures de la teneur en humidité (dans le cas de produits cryodesséchés), des essais physiques sur les adjuvants, des essais chimiques sur les constituants des adjuvants et les conservateurs, et des mesures de pH.

La stabilité du vaccin reconstitué, dans les cas appropriés, est évaluée par rapport au mode d'emploi recommandé.

La variation des résultats obtenus lors de l'étude de stabilité est prise en compte pour définir la formulation et les spécifications de libération appropriées afin d'assurer la conformité du produit jusqu'à la date de péremption revendiquée.

2-2-4. Formulation. La teneur minimale en antigène, le titre minimal en virus ou le nombre minimal de bactéries acceptable du point de vue de l'efficacité (donnant des résultats satisfaisants à l'essai d'activité et aux autres études d'efficacité) est établi lors des études de développement. La formulation de l'antigène, la formulation de l'adjuvant le cas échéant, et

les spécifications de libération sont établies sur la base de cette valeur minimale et sur la base des résultats des études de stabilité.

Une teneur maximale en antigène, un titre maximal en virus ou un nombre maximal de bactéries acceptable du point de vue de l'innocuité est établi lors des études de développement.

Dans le cas de vaccins vivants, ce titre est aussi considéré comme le maximum acceptable lors de la libération de chaque lot de vaccin.

2-3. PRÉPARATION DU VACCIN

Les méthodes de préparation, qui varient selon le type de vaccin considéré, sont propres à assurer le maintien de l'intégrité et le pouvoir immunogène de l'antigène, à exclure toute contamination par des agents étrangers et à assurer une production de lots de vaccins de qualité reproductible.

Pour chaque produit, des contrôles appropriés effectués en cours de fabrication et sur les produits finis sont mis en place pour vérifier le procédé de production et la qualité du produit d'un lot à l'autre. Les résultats obtenus se situent dans les limites approuvées pour le produit considéré.

2-3-1. Multiplication et récolte des antigènes bactériens et vitaux. Chaque souche d'un vaccin multivalent est cultivée et récoltée séparément.

Les semences de travail sont multipliées sur des milieux/substrats de production appropriés. Les conditions de ces étapes de propagation sont décrites et surveillées en enregistrant des paramètres appropriés, comme la température, le pH, la durée, la turbidité, la saturation en oxygène. Les résultats se situent dans les limites approuvées pour le produit considéré.

En cours de production et si cela est possible, le taux de croissance est surveillé par des méthodes appropriées et les valeurs obtenues sont enregistrées et se situent dans les limites approuvées et définies pour le produit considéré. L'antigène peut ensuite être inactivé et/ou purifié et/ou concentré.

2-3-2. Inactivation. Les vaccins inactivés sont soumis à un procédé validé d'inactivation. Lors des essais d'inactivation, il est indispensable de tenir compte du fait que dans les conditions de fabrication, les organismes peuvent être protégés physiquement de l'agent d'inactivation.

2-3-2-1. Cinétique d'inactivation. L'essai de cinétique d'inactivation tel que décrit ci-dessous est effectué une fois pour un procédé de production donné. Il sera démontré que l'agent et le procédé d'inactivation employés assurent effectivement l'inactivation du microorganisme vaccinal dans les conditions de fabrication. Des données appropriées seront établies quant à la cinétique d'inactivation. Normalement, le temps nécessaire à l'inactivation ne dépassera pas 67 pour cent de la durée de l'étape d'inactivation. Le titre maximal en microorganisme vaccinal pouvant être inactivé par la méthode choisie est établi sur la base des données de cinétique d'inactivation.

2-3-2-2. Résidus d'agents d'inactivation et de détoxicification. Des validations ou des essais à chaque cycle de production sont effectués permettant de démontrer que l'agent d'inactivation ou de détoxicification est éliminé ou neutralisé, ou qu'il n'est plus présent qu'à un taux résiduel acceptable.

Si l'agent d'inactivation employé est un dérivé de l'aziridine, il est possible de le neutraliser par le thiosulfate puis de mettre en évidence la présence de thiosulfate résiduel dans la récolte inactivée après l'étape d'inactivation.

Si l'agent d'inactivation employé est du formaldéhyde, un essai de détection du formaldéhyde libre est effectué comme prescrit dans la section 3. Essais effectués sur chaque lot.

2-3-2-3. Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxicification. Un essai permettant de confirmer l'inactivation et/ou la détoxicification complète est effectué à chaque cycle de production, immédiatement après l'étape d'inactivation et/ou de détoxicification ou après des étapes ultérieures du

procédé rendant l'essai plus sensible (étape de concentration, par exemple). La validation de l'essai des virus/bactéries vivant(e)s résiduel(le)s ou de l'essai de détoxicification porte principalement sur le niveau de détection des virus/bactéries vivant(e)s ou des toxines.

2-3-2-3-1. Vaccins bactériens. La méthode d'essai choisie sera appropriée aux bactéries considérées et comprendra au moins 2 passages sur les milieux utilisés en production ou, si la production est effectuée sur milieu solide, dans un milieu liquide approprié ou sur les milieux prescrits dans les monographies. Le produit est conforme si aucun microorganisme vivant n'est détecté.

2-3-2-3-2. Anatoxines bactériennes. L'essai choisi sera approprié à la toxine ou aux toxines présentes et le plus sensible des essais disponibles.

2-3-2-3-3. Vaccins vitaux. La méthode d'essai choisie sera appropriée au virus considéré et comprendra au moins 2 passages sur cultures cellulaires, dans des œufs embryonnés ou, s'il n'y a aucune autre méthode de sensibilité appropriée, chez des animaux. La quantité de cellules, d'œufs ou d'animaux utilisés sera suffisante pour que l'essai soit suffisamment sensible. Pour les essais sur cultures cellulaires, un tapis de 150 cm² au moins de cultures cellulaires sont inoculées avec 1,0 mL de récolte inactivée. Aucun virus ou autre microorganisme vivant n'est détecté.

2-3-3. Vrac final et lot final. Le vrac final est préparé par mélange d'1 ou de plusieurs lots d'antigène, qui satisfont aux exigences applicables, avec d'autres substances telles que des adjuvants, des stabilisants, des conservateurs antimicrobiens et des diluants.

Le mélange du vaccin est effectué selon une formulation définie.

Sauf indication contraire dans la monographie spécifique ou exception justifiée et autorisée, le vrac final est réparti aseptiquement, avec ou sans cryodessiccation, dans des récipients stériles à fermeture inviolable. Ces récipients sont ensuite fermés de façon à empêcher toute contamination et constituent le lot final.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Teneur en antigène. La formulation du vaccin est basée, dans la mesure du possible, sur la teneur en antigène déterminée sur la récolte avant ou après l'inactivation et/ou en aval du procédé de fabrication le cas échéant.

2-4-2. Activité du lot. Les méthodes d'essai décrites sous Activité ou Pouvoir immunogène ne sont généralement pas adaptées aux contrôles de routine des lots de vaccin.

Si l'essai décrit sous Activité n'est pas utilisé pour les contrôles de routine, un essai d'activité à effectuer sur chaque lot est établi lors du développement. L'objectif de cet essai est d'assurer que chaque lot du vaccin satisfait à l'essai décrit sous Activité ou Pouvoir immunogène si celui-ci lui était appliqué. Les critères d'acceptation de l'essai d'activité effectué sur chaque lot sont par conséquent établis par corrélation avec l'essai décrit sous Activité. Lorsqu'un essai d'activité effectué sur chaque lot est décrit dans une monographie, il est donné à titre d'exemple de méthode considérée comme appropriée après établissement de la corrélation avec l'essai d'activité. D'autres modèles d'essai peuvent également être utilisés.

Pour les vaccins vivants, la détermination du titre en virus ou du nombre de bactéries constitue généralement un essai approprié d'activité du lot.

Pour les vaccins inactivés, le développement de méthodes *in vitro* est recommandé, sous réserve que :

- des paramètres clés de contrôle en cours de production soient définis et documentés,
- des essais de contrôle en cours de production (notamment la quantification de l'antigène après inactivation et/ou concentration, le cas échéant) et la formulation ciblée du produit final aient été réalisés.

Teneur en antigène. La teneur en antigène approprié par dose, déterminée par une méthode appropriée, n'est pas significativement inférieure à la teneur d'un lot de vaccin ayant donné des résultats satisfaisants à l'essai décrit sous Activité.

Adjuvant. Si la détermination de la teneur en antigène est réalisée et si le vaccin contient un adjuvant, l'identité de celui-ci est vérifiée à l'aide de méthodes chimiques appropriées et l'adjuvant est soumis aux contrôles décrits dans la section 3. Essais effectués sur chaque lot. La qualité et la quantité de l'adjuvant ne diffèrent pas significativement de celles observées sur un lot de vaccin ayant donné des résultats satisfaisants à l'essai décrit sous Activité.

2-5. STABILITÉ EN COURS DE PRODUCTION

Pendant la production de vaccins, les produits intermédiaires obtenus à différents stades peuvent être conservés. Les conditions et la durée de conservation prévues sont définies au vu des données de stabilité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

Les monographies spécifiques indiquent également les essais à effectuer pour chaque vaccin considéré.

Certains essais peuvent être effectués sur le vrac final plutôt que sur le lot final ou les lots finals qui en sont dérivés ; parmi ces essais figurent la détermination des teneurs en conservateur antimicrobien et en formaldéhyde libre, et la détermination d'activité des vaccins inactivés.

Dans certaines circonstances (modifications significatives du procédé de fabrication, signalement d'effets indésirables inattendus observés sur le terrain ou signalement d'un lot final non conforme aux données initialement fournies lors de l'enregistrement), il peut être nécessaire d'effectuer ponctuellement d'autres essais, y compris des essais sur animaux ; ces essais sont effectués à la demande de l'Autorité compétente ou avec son accord. Pour les essais d'innocuité, un ou plusieurs essais parmi ceux décrits dans le chapitre général 5.2.6 peuvent être effectués.

Seul un lot final qui est conforme à chacune des spécifications prescrites ci-dessous, complétées ou modifiées par des spécifications prescrites dans les monographies spécifiques concernées, peut être libéré.

Essais sur animaux. Conformément aux dispositions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, les essais doivent être réalisés de façon à utiliser le moins d'animaux possible et à entraîner le moins de douleur, souffrance, détresse ou nuisance durable possible. Les critères d'évaluation des essais dans les monographies doivent être mis en application en tenant compte de ces considérations. Par exemple, s'il est indiqué qu'un animal est considéré comme positif, infecté, etc. quand apparaissent des signes cliniques typiques, alors, dès qu'il apparaît clairement que le résultat ne sera pas affecté, il convient d'euthanasier l'animal en question ou de lui administrer un traitement approprié pour lui éviter toute souffrance inutile. Conformément aux Prescriptions générales, il est admis d'utiliser des méthodes d'essai de remplacement pour démontrer la conformité à la monographie, et l'utilisation de tels essais est particulièrement encouragée quand elle entraîne le remplacement ou la réduction de l'utilisation d'animaux ou la réduction de leur souffrance.

Des conseils quant à la substitution de méthodes *in vitro* aux méthodes *in vivo*, lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une comparaison directe entre les méthodes, figurent dans le chapitre général 5.2.14.

Compte tenu des systèmes qualité en place, de l'évolution des connaissances et de la compréhension scientifiques des produits, des procédés de fabrication et de leurs contrôles, le choix des essais à effectuer peut être reconsidéré lors

de l'évaluation de la conformité aux monographies de la Pharmacopée, conformément aux Prescriptions générales. Au cas par cas, sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente, la nécessité et le choix de certains essais sur le produit final peuvent être reconsidérés si des essais réalisés en cours de fabrication permettent de démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de la monographie ou si d'autres essais validés par rapport à l'essai de la Pharmacopée ont été effectués.

Dans les essais de contrôle qualité, si des œufs de poule, des poulets ou des cultures de cellules de poulets sont employés, ils proviennent d'un élevage EOPS (5.2.2).

3-1. Identification. L'antigène est identifié par des méthodes appropriées.

3-2. Essais physiques. Les vaccins à adjuvant huileux sont soumis à un essai de viscosité, par une méthode appropriée ; la viscosité doit se situer dans les limites approuvées pour le produit. La stabilité de l'émulsion sera démontrée.

3-3. Essais chimiques. Il est démontré par des essais appropriés que la concentration de certaines substances, telles que l'aluminium et les conservateurs antimicrobiens, est conforme aux limites définies pour le produit.

3-4. pH. Le pH des produits liquides et des diluants est mesuré si possible ; il est démontré que les mesures sont conformes aux limites de pH définies pour le produit.

3-5. Eau. Dans les cas appropriés, le procédé de cryodessiccation est vérifié par mesure de la teneur en eau qui doit se situer dans les limites approuvées pour le produit.

3-6. Formaldéhyde (2.4.18) : utilisez le Procédé B si du métabisulfite de sodium a été ajouté au vaccin pendant la préparation pour neutraliser un excès de formaldéhyde). Les préparations traitées par le formaldéhyde contiennent au maximum 0,5 g/L de formaldéhyde libre, sauf s'il a été démontré qu'une teneur plus élevée est bien tolérée.

3-7. Phénol (2.5.15). Si le vaccin contient du phénol, sa teneur n'est pas supérieure à 5 g/L.

3-8. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1). Si le volume de liquide contenu dans le récipient est supérieur à 100 mL, il est recommandé d'utiliser, si possible, la technique de filtration sur membrane. Si la technique de filtration sur membrane ne peut pas être employée, la méthode d'inoculation directe peut être utilisée. Lorsque le volume de liquide contenu dans chaque récipient est d'au moins 20 mL, la prise d'essai à utiliser pour chaque milieu est de 10 pour cent de ce volume au minimum, mais de 5 mL au maximum. Le nombre d'unités à examiner (2.6.1) est de 1 pour cent du lot, avec un minimum de 4 et un maximum de 10.

Dans le cas de vaccins bactériens vivants et dans le cas des vaccins fongiques vivants, l'absence de microorganismes autres que la souche vaccinale est démontrée par des méthodes appropriées telles que l'examen microscopique et l'inoculation de milieux de culture appropriés.

Dans le cas de vaccins vitaux vivants aviaires congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés, et administrés uniquement par voie non parentérale, l'essai de stérilité est généralement remplacé par une spécification d'absence de microorganismes pathogènes et une limite de 1 microorganisme non pathogène par dose de vaccin.

3-9. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-10. Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxicification. Dans le cas de vaccins inactivés et dans le cas d'anatoxines bactériennes, les essais décrits dans la section 2-3-2-3 sont effectués. Si les excipients interfèrent avec l'essai d'inactivation et/ou de détoxicification, l'essai est effectué pendant la préparation du vrac final, après mélange des

différents lots d'antigènes mais avant addition d'excipients ; l'essai d'inactivation ou de détoxicification peut alors ne pas être effectué sur le vrac final et le lot final.

L'essai des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s peut ne pas être effectué préalablement à la libération des lots sous réserve que :

1. un titrage ait été effectué sur chaque récolte avant l'inactivation et que le titre obtenu ne soit pas supérieur au titre maximal établi sur la base des études de cinétique d'inactivation,
2. une sensibilité appropriée de l'essai des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s ait été démontrée,
3. l'essai des bactéries/virus vivant(e)s résiduel(le)s soit effectué sur chaque récolte avec des résultats satisfaisants.

S'il existe un risque de réversion à la toxicité, l'essai de détoxicification effectué au stade le plus avancé du procédé de production où la sensibilité de l'essai n'est pas compromise (par exemple après le mélange des différents lots d'antigènes, mais avant l'addition d'excipients) est important pour démontrer l'absence de réversion à la toxicité.

3-11. Mycoplasmes (2.6.7). Les vaccins viraux vivants satisfont à l'essai des mycoplasmes (méthode par culture).

3-12. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences du Pouvoir immunogène (voir section 2-2-1-1) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. CONSERVATION

A l'abri de la lumière et à une température de $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, sauf indication contraire. Sauf indication contraire, les préparations liquides ne doivent pas être congelées.

Date de péremption. Sauf indication contraire, la date de péremption est calculée à partir du début de l'essai de titrage du virus ou du dénombrement bactérien (pour les vaccins vivants) ou au début de l'essai d'activité (pour les autres vaccins). Pour les vaccins combinés, la date de péremption correspond à celle du composant qui sera périme en premier. Pour les vaccins conservés par le fabricant à une température inférieure à la température de conservation prescrite au niveau de l'étiquetage, la stabilité sur l'ensemble de la période de conservation a été démontrée par une étude appropriée.

La date de péremption est alors calculée à partir de la date à laquelle le vaccin a été conservé dans les conditions mentionnées sur l'étiquette.

La date de péremption s'applique aux vaccins conservés dans les conditions prescrites.

5. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- que le vaccin est pour usage vétérinaire,
- le volume de préparation et le nombre de doses contenus dans le récipient,
- la voie d'administration,
- le ou les types de bactéries (et dans les cas appropriés, les composants antigéniques) ou de virus utilisés et, pour les vaccins vivants, le nombre minimal et maximal de bactéries vivantes ou le titre minimal et maximal en virus,
- dans le cas des vaccins inactivés, l'activité minimale en Unités Internationales lorsqu'elles existent,
- dans les cas appropriés, le nom de tout conservateur antimicrobien ou autre substance ajoutés au vaccin,
- le nom de toute substance susceptible de provoquer des réactions indésirables,
- pour les vaccins cryodesséchés :
 - le nom (ou la composition) et le volume du liquide à ajouter pour reconstituer le vaccin,
 - la période pendant laquelle le vaccin peut être utilisé après reconstitution,
- pour les vaccins à adjuvant huileux, le fait qu'en cas d'injection accidentelle du vaccin à l'homme, une intervention médicale d'urgence est nécessaire,
- l'espèce animale à laquelle le vaccin est destiné,
- les indications du vaccin,
- le mode d'emploi,
- les contre-indications à l'utilisation du vaccin, y compris tout avertissement nécessaire concernant les dangers de l'administration d'une surdose,
- les doses recommandées pour les différentes espèces.

Vaccins pour usage humain

Vaccin grippal nasal vivant..... 4893 Vaccin vivant de la fièvre jaune..... 4895

Vaccins



07/2020:2772

VACCIN GRIPPAL NASAL VIVANT

Vaccinum influenzae vivum pernasale

DÉFINITION

Le vaccin grippal nasal vivant est une suspension aqueuse, d'une ou de plusieurs souches vivantes atténueées de virus grippal des types A ou B, ou d'un mélange de souches des 2 types cultivés individuellement dans des oeufs de poule embryonnés. Le vaccin est présenté sous une forme adaptée à l'administration nasale. Le vaccin se présente sous la forme d'un liquide incolore légèrement opalescent et peut contenir des particules blanches.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

La production du vaccin est basée sur un système de lot de semence virale. Il doit avoir été démontré que la méthode de production donne de façon reproductible des vaccins grippaux vivants conformes aux exigences de pouvoir immunogène, d'innocuité et de stabilité.

CHOIX DE LA SOUCHE VACCINALE

L'Organisation Mondiale de la Santé procède à une étude annuelle de la situation épidémiologique mondiale et, si nécessaire, recommande les nouvelles souches correspondant à cette situation épidémiologique.

De telles souches sont utilisées conformément à la réglementation des Etats signataires de la Convention relative à l'Elaboration d'une Pharmacopée Européenne.

La souche atténueée du virus donneur et la souche virale vaccinale atténueée peuvent être produites par le fabricant au moyen de méthodes classiques de réassortiment ou par génétique inverse (récupération plasmidique, par exemple). Les souches virales sauvages utilisées pour produire les lots de semence du virus vaccinal atténué doivent avoir été approuvées par l'Autorité compétente.

L'historique complet de production de la souche virale atténueée du vaccin, comprenant notamment la description du protocole de dérivation de la semence à partir de(s) souche(s) atténueée(s) du virus donneur et de(s) souche(s) virale(s) sauvage(s) recommandée(s) par l'OMS, devra être approuvé par l'Autorité compétente.

Pendant les études de développement et chaque fois qu'un nouveau sous-type HA du virus de la grippe de type A (sous-type non H1, non H3) ou qu'un nouveau virus de la grippe de type B différent des lignées génétiques en circulation est inclus dans le vaccin, la neurovirulence des lots de semence virale primaire est évaluée en utilisant des modèles animaux appropriés (sur souris, par exemple), par comparaison avec la souche atténueée du virus donneur. La nouvelle souche n'est pas plus neurovirulente que la souche à laquelle elle est comparée.

Les caractérisations génotypique et phénotypique de la ou des souches atténueées du virus donneur sont entreprises par des techniques d'identification de marqueurs d'atténuation et de séquences nucléotidiques.

SUBSTRAT POUR LA MULTIPLICATION DU VIRUS

La semence de virus grippal et tous les lots de vaccin sont cultivés dans des oeufs embryonnés provenant d'élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

LOTS DE SEMENCE

La production du vaccin est basée sur un système de lot de semence. Les souches atténueées du virus donneur et les souches du type sauvage du virus utilisées pour la production

des lots de semence primaire atténueée sont identifiées par des données historiques indiquant notamment leur origine et les essais utilisés pour caractériser la souche.

Seule une souche atténueée du virus donneur primaire qui a été reconnue, par une méthode appropriée (essai par PCR multiplexe, par exemple), exempté d'agents pathogènes respiratoires humains capables de réplication dans des oeufs peut être utilisée pour la production des lots de semence virale primaire atténueée. Cet essai n'est pas effectué si une méthode de génétique inverse (récupération plasmidique, par exemple) est utilisée.

La production du lot de semence virale primaire atténueée doit avoir été approuvée par l'Autorité compétente. Le lot de semence virale primaire atténueée doit présenter les mêmes caractéristiques que la souche atténueée du virus donneur. Le nombre de passages exigé pour produire le lot de semence virale primaire atténueée à partir de la souche atténueée du virus donneur est limité et approuvé par l'Autorité compétente. Sauf exception justifiée et autorisée, la récolte virale constituante l'inoculum destiné à infecter les oeufs pour la production d'un lot de vaccin doit être obtenue sans passage intermédiaire, de sorte qu'aucun virus vaccinal ne soit éloigné de plus de 1 passage du lot de semence virale primaire atténueée ayant satisfait à tous les essais d'innocuité.

Chaque lot de semence virale utilisé pour la multiplication doit avoir été filtré sur un filtre antibactérien.

Le lot de semence virale primaire atténueée doit exprimer les antigènes hémagglutinine et neuraminidase de la souche virale de type sauvage et d'autres protéines de la souche atténueée du virus donneur.

La caractérisation du lot de semence virale primaire atténueée doit comprendre les essais suivants :

- des analyses génotypiques au moyen de techniques validées d'amplification des acides nucléiques (2.6.21),
- un séquençage du virus du lot de semence et les comparaisons suivantes : comparaison des séquences des gènes codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase avec celles des souches recommandées, et comparaison des séquences des 6 gènes restants avec celles de la souche atténueée du virus donneur,
- après plusieurs passages dans le substrat, un contrôle de la stabilité génétique par un séquençage, une détermination des phénotypes de l'adaptation au froid et de la sensibilité à la température et un essai d'atténuation.

Seul un lot de semence primaire atténueée qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé pour la préparation de la récolte.

Identification. Les antigènes hémagglutinine et neuraminidase de chaque lot de semence virale primaire atténueée sont identifiés selon des méthodes appropriées.

Phénotype de l'adaptation au froid et de la sensibilité à la température. Pour chaque lot de semence virale primaire atténueée, un essai est effectué sur des cultures cellulaires afin de démontrer la présence des phénotypes de l'adaptation au froid et de la sensibilité à la température dans le lot de semence. Le lot de semence virale primaire atténueée satisfait à l'essai :

- pour l'adaptation au froid, si la perte en virus entre les incubations à + 25 °C et à + 33 °C n'est pas supérieure à 2,0 log₁₀ unités infectieuses, exprimées en unités de foyers fluorescents (UFF),
- pour la sensibilité à la température, si la perte en virus entre les incubations à + 33 °C et à + 37 °C (pour les souches B) ou 39 °C (pour les souches A) n'est pas inférieure à 2,0 log₁₀ unités infectieuses, exprimées en UFF).

Atténuation. Pour chaque lot de semence virale primaire atténueée, effectuez un essai d'atténuation *in vivo* sur des furets. Les conditions de l'essai, comme la dose à inoculer et la période d'observation, sont établies lors des études de validation. Inoculez le lot de semence virale primaire atténueée, par voie intranasale, à des furets ne possédant pas d'anticorps dirigés contre le virus de la grippe. Maintenez les animaux

en observation pendant un nombre défini de jours après inoculation pour déceler des symptômes grippaux, tels un écoulement nasal, des éternuements fréquents, une profonde léthargie ou de la fièvre.

A l'issue de la période d'observation, euthanasiez les animaux. Prélevez et analysez des échantillons de tissu pulmonaire et des cornets nasaux pour déterminer la présence de virus infectieux par un titrage approprié de l'infectiosité.

Un lot de semence virale primaire est considéré comme atténué si le virus est décelé dans des échantillons de tissu des cornets nasaux et si l'examen des échantillons de tissu pulmonaire de chaque animal démontre une croissance virale restreinte ou l'absence de réPLICATION du virus. En outre, aucun symptôme grippal n'est observé chez les animaux inoculés.

Concentration en virus. Déterminez la concentration en virus de chaque lot de semence virale primaire atténuée par un titrage sur cultures cellulaires selon une méthode *in vitro* appropriée et validée (épreuve d'immunofluorescence, par exemple) afin de contrôler la reproductibilité de la production.

Agents étrangers (2.6.16). Chaque lot de semence virale primaire atténuée satisfait aux exigences relatives aux lots de semence de virus.

Virus de la leucose aviaire. L'absence de virus de la leucose aviaire est vérifiée pour chaque lot de semence virale primaire atténuée par une méthode appropriée.

MULTIPLICATION ET RÉCOLTE

La manipulation des oeufs embryonnés est effectuée dans des conditions d'asepsie, dans un endroit où aucun autre agent infectieux ni cellules ne sont manipulés en même temps. Après inoculation et incubation à une température contrôlée, seuls les embryons vivants et normaux sont récoltés. Le pourcentage d'oeufs rejetés est enregistré. Après homogénéisation et clarification par centrifugation, le liquide allantoïdien clarifié est soumis aux épreuves décrites ci-après et conservé à une température égale ou inférieure à -70 °C jusqu'à traitement ultérieur. Aucune protéine d'origine humaine n'est ajoutée à la suspension virale à aucun stade de la production. Si des stabilisants sont ajoutés, il doit avoir été démontré qu'ils n'ont aucune propriété antigénique ni sensibilisante pour l'homme. Seuls une récolte unique ou un mélange de récoltes monovalent satisfaisant aux exigences ci-après peuvent être utilisés pour la préparation du vrac monovalent.

Agents étrangers (2.6.16). Chaque récolte unique, ou mélange de récoltes monovalent, satisfait aux essais des agents étrangers, à l'exception des essais des mycobactéries et de stérilité, qui ne sont pas exigés à ce stade de la production.

Virus de la leucose aviaire. L'absence de virus de la leucose aviaire est vérifiée pour chaque récolte unique, ou mélange de récoltes monovalent, par une méthode appropriée.

Contamination microbienne. L'essai d'évaluation de la biocharge par filtration sur membrane est effectué sur chaque récolte unique ou sur chaque mélange de récoltes monovalent pour dénombrer les germes aérobies viables totaux et contrôler l'absence de moisissures et levures en utilisant des milieux sélectifs. Le dénombrement des germes aérobies viables totaux se situe dans les limites approuvées par l'Autorité compétente. L'absence des microorganismes *Vibrio*, *Shigella* et *Salmonella* est vérifiée en utilisant des techniques supplémentaires, spécifiques et validées, approuvées par l'Autorité compétente.

VRAC MONOVALENT

Les vracs monovalents sont préparés en mélangeant plusieurs récoltes uniques ou plusieurs mélanges de récoltes monovalents du même type viral qui satisfont aux essais. Le vrac monovalent est concentré et purifié par centrifugation à grande vitesse ou par toute autre méthode appropriée puis filtré sur un filtre retenant les bactéries.

Seul un vrac monovalent qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé pour la préparation du vrac final.

Identification. Chaque vrac monovalent est identifié comme étant le virus grippal du type considéré, par un titrage approprié spécifique au type correspondant d'hémagglutinine.

Concentration en virus. La concentration en virus de chaque vrac monovalent est déterminée par un titrage *in vitro* validé approprié (épreuve d'immunofluorescence, par exemple).

Phénotype de l'adaptation au froid et de la sensibilité à la température. Chaque vrac monovalent satisfait à l'essai décrit sous Lots de semence.

Essai d'atténuation. Effectuez l'essai d'atténuation par voie intranasale sur des furets ne possédant pas d'anticorps dirigés contre le virus de la grippe, en utilisant des échantillons du vrac monovalent tels que décrits sous Lots de semence.

Sous réserve que les données de reproductibilité disponibles soient suffisantes et approuvées par l'Autorité compétente, seuls les 3 premiers vracs monovalents suivant l'introduction d'un nouveau lot de semence virale primaire atténuée sont contrôlés par un essai sur des furets.

Dans la mesure du possible, conformément à la Convention européenne sur l'utilisation des animaux vertébrés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques, les fabricants sont encouragés à développer des méthodes *in vitro* validées de substitution à l'essai sur animaux pour les vracs monovalents, par des moyens appropriés, comme des méthodes moléculaires ou d'autres méthodes appropriées de détermination des marqueurs d'atténuation virale.

Génotypage. Le génotype de chaque vrac monovalent est vérifié par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (2.6.21).

Contamination bactérienne et fongique. Chaque vrac monovalent satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1) effectué en utilisant 10 mL de chaque milieu.

Teneur en protéines totales : au maximum 0,25 mg par dose humaine avant addition éventuelle d'un stabilisant.

VRAC FINAL

Le vrac final est formulé dans des conditions aseptiques à partir de quantités appropriées des vracs monovalents de chaque souche virale. Le vrac final est réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable. Si un vrac final est formulé pour une libération en tant qu'intermédiaire, il satisfait aux exigences suivantes et est compris dans les limites approuvées pour le produit considéré. Un agent stabilisant approprié peut être ajouté.

Seul un vrac final qui satisfait aux exigences ci-après peut être utilisé dans la préparation du lot final.

Contamination bactérienne et fongique. Le vrac final satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1). Utilisez 10 mL de préparation pour chaque milieu.

LOT FINAL

Pour chaque souche de virus, une concentration minimale en virus approuvée pour la libération du vaccin est établie à l'aide des données de stabilité, de manière à s'assurer qu'en fin de période de validité, la concentration minimale en virus indiquée sur l'étiquette sera présente dans le vaccin.

Seul un lot final qui satisfait à chacun des essais décrits ci-après sous Identification, Essai et Activité peut être libéré.

Stabilité thermique. Maintenez au moins 3 récipients du lot final de vaccin à une température élevée pendant une période de temps définie, sous des conditions jugées appropriées pour le produit considéré, selon la décision de l'Autorité compétente. Selon les modalités décrites sous Dosage, déterminez la concentration en virus du vaccin après chauffage et effectuez en parallèle le titrage du vaccin conservé à la température de conservation recommandée. Pour chaque souche virale, la concentration en virus des récipients ayant été chauffés ne décroît pas, pendant la période de chauffage, d'une quantité supérieure à la quantité approuvée.

IDENTIFICATION

Le dosage sert également à confirmer la spécificité antigénique du produit.

ESSAI

Ovalbumine. La teneur en ovalbumine n'est pas supérieure à celle indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas n'est pas supérieure à 1 µg par dose humaine, déterminée par une méthode immunochimique (2.7.1) appropriée, en utilisant une préparation de référence d'ovalbumine appropriée.

Protéines totales. La teneur en protéines totales n'est pas supérieure à celle indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas n'est pas supérieure à 2,2 mg par dose humaine.

Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1).

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 6 UI par dose humaine unitaire.

DOSAGE

Titrez le virus infectieux du vaccin en cultures cellulaires, en utilisant au moins 3 récipients séparés de vaccin et en ensemencant un nombre approprié de cupules pour chaque étape de dilution. Titrez en triple le contenu de 1 récipient de préparation de référence appropriée de virus pour valider chaque titrage. La concentration en virus de la préparation de référence est suivie à l'aide d'une carte de contrôle et un titre est établi pour chaque souche virale et par chaque laboratoire à partir des données historiques. Si le vaccin contient plus d'une souche de virus grippal, titrez chaque souche séparément au moyen d'un immunosérum spécifique approprié.

Calculez la concentration individuelle en virus pour chaque récipient de vaccin et pour chaque échantillon répliqué de la préparation de référence ainsi que les concentrations en virus combinées correspondantes en utilisant les méthodes statistiques habituelles (5.3, par exemple). Pour chaque souche, la concentration en virus pour les 3 récipients de vaccins combinés se situe dans les limites indiquées sur l'étiquette.

L'essai n'est pas valable si :

- pour chaque souche de virus, l'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration estimée en virus de la préparation de référence pour les 3 échantillons répliqués combinés est supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ unités infectieuses, exprimées en UFF,
- pour chaque souche de virus, la concentration en virus de la préparation de référence diffère de plus de $0,5 \log_{10}$ unités infectieuses, exprimées en UFF par rapport à la teneur établie.

L'essai est répété si l'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration en virus combinée du vaccin est supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ unités infectieuses, exprimées en UFF ; seules les données provenant de titrages valides sont combinées par les méthodes statistiques habituelles (5.3, par exemple) pour le calcul de la concentration en virus de l'échantillon. L'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration en virus combinée n'est pas supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ unités infectieuses, exprimées en UFF.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- que le vaccin a été préparé sur oeufs,
- la souche ou les souches de virus grippal utilisées dans la préparation du vaccin,
- les concentrations en virus minimale et maximale par dose humaine pour chaque souche virale,
- la teneur maximale en ovalbumine,
- la saison durant laquelle le vaccin est censé assurer une protection.



07/2020:0537

VACCIN VIVANT DE LA FIÈVRE JAUNE**Vaccinum febris flavae vivum****DÉFINITION**

Le vaccin vivant de la fièvre jaune est une préparation cryodesséchée du virus de la fièvre jaune (virus amaril) dérivé de la souche 17D et cultivé dans l'oeuf de poule embryonné. Le vaccin, reconstitué immédiatement avant l'emploi d'après les indications figurant sur l'étiquette, se présente sous la forme d'un liquide limpide.

PRODUCTION

La production du vaccin est basée sur un système de lot de semence virale dont il a été démontré qu'il donne de façon constante un vaccin vivant de la fièvre jaune de pouvoir immunogène et d'innocuité acceptables pour l'homme.

Préparation de référence. Dans l'essai de neurotropisme, un lot de vaccin reconnu pour avoir des propriétés satisfaisantes chez l'homme est utilisé comme préparation de référence.

Utilisez une préparation de référence, étalonnée en Unités Internationales par ampoule, pour vérifier le titre de l'inoculum dans l'épreuve de virémie (viscérotropisme) et l'essai du pouvoir immunogène ainsi que pour titrer le lot de vaccin dans le titrage de l'activité.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international. L'équivalence en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation mondiale de la Santé.

SUBSTRAT POUR LA MULTIPLICATION DU VIRUS

Le virus du lot de semence primaire et du lot de semence de travail, ainsi que pour tous les lots de vaccin, est obtenu par culture dans des tissus d'embryons de poulet provenant d'un élevage de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

LOT DE SEMENCE

La souche 17D est identifiée par des données historiques y compris des informations sur son origine et sa manipulation ultérieure. Les lots de semence de virus sont préparés en grandes quantités et conservés à une température inférieure à -60 °C. Les lots de semence primaire et de travail ne contiennent aucune protéine humaine, ni sérum ajouté, ni antibiotiques.

Sauf exception justifiée et autorisée, le virus dans le vaccin final est à un niveau de passage entre 204 et 239 à partir de l'isolat d'origine de la souche 17D. Le lot de semence de travail est séparé du lot de semence primaire par un seul passage. Le lot de semence de travail est utilisé sans passage intermédiaire pour inoculer les tissus utilisés dans la production d'un lot de vaccin afin d'assurer que le vaccin ne contienne pas de virus ayant subi plus d'un passage à partir d'un lot de semence qui a satisfait à tous les essais d'innocuité.

Seul un lot de semence qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé pour la multiplication du virus.

Identification. L'identité virale des lots de semence primaire et de travail est vérifiée par un essai de séroneutralisation en culture cellulaire, effectué à l'aide d'anticorps spécifiques, ou par des méthodes moléculaires (techniques d'amplification des acides nucléiques ou séquençage, par exemple).

Agents étrangers (2.6.16). Chaque lot de semence primaire satisfait aux essais suivants :

- stérilité bactérienne et fongique (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus),
- mycoplasmes (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus),

- mycobactéries (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus).

Virus de la leucose aviaire. L'absence de virus de la leucose aviaire est vérifiée pour chaque lot de semence primaire par une méthode appropriée.

Agents étrangers (2.6.16). Chaque lot de semence de travail satisfait aux essais suivants :

- stérilité bactérienne et fongique (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus) ;
- mycoplasmes (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus) ;
- mycobactéries (comme décrit dans le chapitre 2.6.16 sous Lot de semence et récoltes de virus) ;
- recherche d'autres agents étrangers sur culture cellulaire : inoculez un échantillon neutralisé de 5 mL du lot de semence de travail, représentant au moins 500 000 ($5,7 \log_{10}$) UI, à des cultures de cellules continues de rein de singe et de cellules humaines ainsi qu'à des cellules primaires de fibroblastes d'embryons de poulet ; faites incuber les cellules à $36 \pm 1^\circ\text{C}$ et observez-les pendant 14 jours ; le lot de semence de travail satisfait à l'essai si aucun signe de la présence d'agents étrangers n'apparaît ; l'essai n'est valable que si 80 pour cent au moins des cultures cellulaires demeurent viables ;
- virus aviaires : inoculez un échantillon neutralisé de 1 mL du lot de semence de travail, représentant au moins 100 000 ($5,0 \log_{10}$) UI par la voie allantoïdienne à un groupe d'au moins 20 oeufs embryonnés EOPS (5.2.2) âgés de 9-11 jours et dans le vitellus à un groupe d'au moins 20 oeufs embryonnés EOPS (5.2.2) âgés de 5-7 jours ; faites incuber les oeufs pendant 7 jours ; le lot de semence de travail satisfait à l'essai si les liquides allantoïdiens et vitellins ne présentent aucun signe d'agents hémagglutinants et si les embryons et les membranes chorio-allantoïdiennes, examinés pour déceler toute pathologie macroscopique, se révèlent normaux ; l'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des oeufs inoculés survivent à la période d'observation de 7 jours.

Virus de la leucose aviaire. L'absence de virus de la leucose aviaire est vérifiée pour chaque lot de semence de travail par une méthode appropriée.

Epreuves sur le singe. Les lots de semence primaire et de travail satisfont aux épreuves suivantes de virémie (viscérotropisme), de pouvoir immunogène et de neurotropisme chez le singe.

Des singes du genre *Macaca* réceptifs au virus de la fièvre jaune sont utilisés. Il doit être démontré que, au moment de l'injection du virus de semence, ils sont non-immuns contre la fièvre jaune ; ils doivent être en bonne santé et ne doivent pas avoir reçu antérieurement d'inoculation intracérébrale ou intrathécale. De plus, ils ne doivent pas avoir reçu, par d'autres voies, d'inoculation de virus neurotropes ou d'antigènes apparentés au virus de la fièvre jaune. Au moins 10 singes seront utilisés pour chaque épreuve.

Utilisez pour l'épreuve une dose de 0,25 mL contenant l'équivalent d'au moins 5000 ($3,7 \log_{10}$) UI et d'au plus 50 000 ($4,7 \log_{10}$) UI, déterminé par un titrage *in vitro* en virus infectieux sur culture cellulaire. Injectez la dose d'épreuve, sous anesthésie, dans un lobe frontal de chaque singe et maintenez les animaux en observation pendant au moins 30 jours.

Virémie (Viscérotropisme). Le viscérotropisme se traduit par la quantité de virus dans le sérum. Prélevez du sang sur chacun des singes d'épreuve, les 2^e, 4^e et 6^e jours après l'inoculation et préparez du sérum à partir de chaque échantillon. Préparez des dilutions aux 1/10, 1/100 et 1/1000 et inoculez chaque dilution à un groupe d'au moins 4 récipients de cultures

cellulaires utilisées pour la détermination de la concentration en virus. Le lot de semence satisfait à l'essai si la quantité de virus dans 0,03 mL de sérum ne dépasse en aucun cas l'équivalent de 500 ($2,7 \log_{10}$) UI et si dans 1 seul cas au plus, elle dépasse 100 ($2,0 \log_{10}$) UI.

Pouvoir immunogène. Prélevez du sang sur chacun des singes 30 jours après l'inoculation de la dose d'épreuve et préparez du sérum à partir de chaque échantillon. Le lot de semence satisfait à l'essai si au moins 90 pour cent des singes de l'épreuve sont devenus immuns, l'immunité étant déterminée par l'examen de leur sérum au moyen de l'essai de neutralisation du virus de la fièvre jaune décrit ci-après.

Il a été démontré qu'à faible dilution (par exemple, 1/10), certains sérum contiennent des inhibiteurs non spécifiques qui modifient cette épreuve ; si tel est le cas, le sérum sera traité de manière à éliminer ces substances inhibitrices. Des dilutions d'au moins 1/10, 1/40 et 1/160 de sérum de chacun des singes sont mélangées à un volume égal de virus vaccinal 17D à une dilution qui permette d'obtenir un nombre optimal de plages avec la méthode de titrage utilisée. Incubez les mélanges sérum-virus dans un bain-marie à 37°C pendant 1 h puis refroidissez dans un bain d'eau glacée. Introduisez chaque mélange sérum-virus dans une série de 4 boîtes de cultures cellulaires à raison de 0,2 mL par boîte puis procédez comme pour la détermination de la concentration en virus. En parallèle, inoculez 10 boîtes de la même manière avec la même quantité de virus plus un volume égal d'une dilution à 1/10 de sérum de singe n'ayant pas d'anticorps neutralisant le virus de la fièvre jaune. A la fin de la période d'observation, comparez le nombre moyen de plages dans les boîtes ayant reçu du virus plus du sérum non immun et le nombre moyen de plages dans celles qui ont reçu du virus plus des dilutions du sérum de chaque singe. La proportion de singes de l'épreuve dont le sérum, à la dilution de 1/10, ne réduit pas de 50 pour cent le nombre de plages, ne doit pas dépasser 10 pour cent.

Neurotropisme. Le neurotropisme est évalué à partir des signes cliniques d'encéphalite, de l'incidence des manifestations cliniques et des lésions histologiques, par comparaison des singes d'épreuve avec 10 singes auxquels a été injectée la préparation de référence. Le lot de semence n'est acceptable que si rien, dans l'apparition et la durée de la réaction fébrile ou dans les signes cliniques d'encéphalite et les constatations anatomopathologiques, n'indique un changement des propriétés du virus.

Evaluation clinique

Les singes sont examinés quotidiennement pendant 30 jours, par du personnel familiarisé avec les signes cliniques de l'encéphalite chez les primates (les animaux peuvent si nécessaire être sortis de leur cage pour permettre la recherche de signes de faiblesse motrice ou de spasticité). Le lot de semence n'est pas acceptable si l'incidence de signes sévères d'encéphalite (paralysie, incapacité à se tenir debout même avec stimulation) ou la mortalité est plus élevée chez les singes d'épreuve que chez ceux ayant reçu le vaccin de référence. Ces signes, ainsi que d'autres symptômes d'encéphalite tels que la parésie, l'incoordination, la léthargie, les tremblements ou la spasticité, sont évalués selon une échelle numérique. Une note est attribuée chaque jour à chaque singe sur la base de l'échelle numérique suivante :

- niveau 1 : poil hirsute, perte d'appétit,
- niveau 2 : timbre aigu, inactivité, ralentissement des mouvements,
- niveau 3 : mouvements saccadés, tremblements, incoordination, faiblesse des membres,
- niveau 4 : incapacité à se tenir debout, paralysie des membres ou mort (la note 4 est attribuée à tout singe mort depuis le jour de la mort jusqu'au jour 30).

La note clinique attribuée à chaque singe est la moyenne de ses notes journalières. La note clinique attribuée au groupe est la moyenne arithmétique des notes individuelles des singes. Le lot de semence n'est pas acceptable si la moyenne des notes cliniques est significativement plus élevée ($P = 0,95$) dans le groupe des singes d'épreuve que dans celui des singes ayant reçu la préparation de référence. Il convient en outre, pour décider de l'acceptabilité du lot de semence, d'apprécier spécifiquement le cas des animaux présentant des symptômes inhabituellement sévères.

Evaluation histologique

Des coupes sont réalisées à 5 niveaux de l'encéphale :

- bloc I : corps strié au niveau du chiasma optique,
- bloc II : thalamus au niveau des corps mamillaires,
- bloc III : mésencéphale au niveau des tubercules quadrijumeaux antérieurs,
- bloc IV : protubérance annulaire et cervelet au niveau des olives protubérantielles,
- bloc V : bulbe rachidien et cervelet au milieu des olives bulbaires.

Le renflement lombaire et le renflement cervical de la moelle épinière sont chacun divisés en 6 blocs. Après inclusion de ces blocs dans de la paraffine, des coupes de 15 µm sont préparées et colorées avec de la galloxyanine. Une évaluation des lésions est effectuée sur chaque demi-coupe de la moelle et sur les structures composantes de chaque demi-coupe de l'encéphale, selon l'échelle numérique suivante :

- niveau 1 - minimal : petits infiltrats inflammatoires en foyer, en nombre compris entre 1 et 3 ; dégénérescence ou perte d'un petit nombre de neurones ;
- niveau 2 - moyen : infiltrats inflammatoires en foyer, en nombre égal ou supérieur à 4 ; dégénérescence ou perte de neurones affectant un tiers des cellules au maximum ;
- niveau 3 - sévère : infiltration inflammatoire (diffuse ou en foyer) modérée ; dégénérescence ou perte de neurones affectant 33-90 pour cent des cellules ;
- niveau 4 - massif : réaction inflammatoire variable, mais souvent sévère ; dégénérescence ou perte de neurones affectant plus de 90 pour cent des cellules.

Il a été constaté que l'inoculation intracérébrale du vaccin de la fièvre jaune à des singes entraîne des lésions histologiques dans différentes formations anatomiques du système nerveux central, avec une fréquence et une sévérité variables (I. S. Levenbook *et al.*, *Journal of Biological Standardization*, 1987, 15, 305-313). Il est possible, sur la base de ces 2 indicateurs, de classer les structures anatomiques en aires cibles, aires épargnées et aires discriminantes. Les aires cibles sont celles qui présentent les lésions spécifiques sévères chez la majorité des singes, indépendamment du degré de neurovirulence du lot de semence. Les aires épargnées sont celles qui ne présentent que des lésions spécifiques minimales, et chez une minorité de singes. Les aires discriminantes sont celles où est observée, avec les lots de semence possédant un degré élevé de neurovirulence, une augmentation significative de la fréquence des lésions spécifiques sévères. Le tableau suivant donne la liste des aires discriminantes et des aires cibles chez le macaque cynomolgue et le macaque rhésus.

Type de singe	Aires discriminantes	Aires cibles
<i>Macaca cynomolgus</i>	Pallidum	Substantia nigra
	Putamen	
	Noyau thalamique antéro-médian	
	Noyau thalamique latéral	
<i>Macaca rhesus</i>	Noyau caudé	Substantia nigra
	Pallidum	Renflement cervical
	Putamen	Renflement lombaire
	Noyau thalamique antéro-médian	
	Noyau thalamique latéral	
	Renflement cervical	
	Renflement lombaire	

Les notes attribuées aux aires discriminantes et aux aires cibles servent de base pour l'évaluation finale du lot de semence. Une note est calculée pour chaque singe à partir de la somme des notes attribuées à chaque aire cible de chaque demi-coupe, divisée par le nombre d'aires examinées. Une note séparée est calculée de la même manière pour les aires discriminantes.

Des notes moyennes sont calculées de 2 façons pour le groupe d'épreuve : (1) en divisant par le nombre de singes la somme des notes obtenues par tous les singes pour les aires discriminantes et (2) en divisant par le nombre de singes la somme des notes obtenues par tous les singes pour les aires cibles et les aires discriminantes. Ces 2 notes moyennes servent de critère pour décider de l'acceptabilité du lot de semence. Celui-ci n'est pas acceptable si l'une des deux notes moyennes est significativement plus élevée ($P = 0,95$) que celle obtenue pour la préparation de référence.

MULTIPLICATION ET RÉCOLTE

La manipulation des œufs embryonnés est effectuée dans des conditions d'asepsie, dans un endroit où aucun autre agent infectieux ni cellules ne sont manipulés en même temps. Au moins 2 pour cent des œufs, mais au minimum 20 œufs et au maximum 80, sont conservés comme œufs témoins non ensemencés. Après inoculation et incubation à une température contrôlée, seuls les embryons vivants et normaux sont récoltés. Au moment de la récolte, les œufs témoins non ensemencés sont traités de la même manière que les œufs ensemencés pour obtenir la pulpe embryonnaire témoin. L'âge de l'embryon au moment de la récolte du virus, calculé à partir de la première introduction dans la couveuse, n'est pas supérieur à 12 jours. Après homogénéisation et clarification par centrifugation, l'extrait de pulpe embryonnaire est soumis aux épreuves décrites ci-après et conservé à une température égale ou inférieure à -70°C jusqu'à traitement ultérieur. Les récoltes virales peuvent être réunies. Aucune protéine d'origine humaine n'est ajoutée à la suspension virale à aucun stade de la production. Si des stabilisants sont ajoutés, il doit être démontré qu'ils n'ont aucune propriété antigénique ni sensibilisante pour l'homme.

Seule une récolte unique ou, dans les cas appropriés, un mélange de récoltes uniques, qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisée dans la préparation du vrac final.

Identification. L'identité virale de la récolte unique ou d'un mélange de récoltes uniques est vérifiée par un essai de séronutralisation en culture cellulaire, effectué à l'aide d'anticorps spécifiques, ou par des méthodes moléculaires (techniques d'amplification des acides nucléiques ou séquençage, par exemple).

Contamination bactérienne et fongique. La récolte unique satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1), effectué en utilisant 10 mL pour chaque milieu.

Mycoplasmes (2.6.7). La récolte unique, ou un mélange de récoltes uniques, satisfait à l'essai des mycoplasmes, effectué en utilisant 10 mL.

Mycobactéries (2.6.2). Un échantillon de 5 mL de récolte unique ou d'un mélange de récoltes uniques est soumis à l'essai pour détecter la présence de *Mycobacterium* spp. par des méthodes de culture reconnues sensibles pour la détection de ces organismes.

Pulpe embryonnaire des oeufs témoins. L'extrait des embryons témoins ne présente aucun signe de la présence éventuelle d'agents étrangers dans les essais décrits ci-après.

Recherche d'agents étrangers sur cultures cellulaires. Inoculez un échantillon de 5 mL de pulpe embryonnaire des oeufs témoins à des cultures cellulaires continues de rein de singe et de cellules humaines ainsi qu'à des cellules primaires de fibroblastes d'embryons de poulet. Faites incuber les cellules à 36 ± 1 °C et observez-les pendant 14 jours. La pulpe embryonnaire des oeufs témoins satisfait à l'essai s'il n'y a aucun signe de la présence d'agents étrangers. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des cultures cellulaires demeurent viables.

Virus aviaire. A raison de 0,1 mL d'inoculum par oeuf, inoculez la pulpe embryonnaire des oeufs témoins par voie allantoïdienne à un groupe de 10 oeufs embryonnés EOPS (5.2.2), âgés de 9-11 jours ; dans le vitellus à un groupe de 10 oeufs embryonnés EOPS (5.2.2), âgés de 5-7 jours. Faites incuber les oeufs pendant 7 jours. Le lot de pulpe embryonnaire des oeufs témoins satisfait à l'essai si les liquides allantoïdiens et vitellins ne présentent aucun signe d'agents hémagglutinants, et si les embryons et les membranes chorio-allantoïdiennes examinés pour déceler toute pathologie macroscopique se révèlent normaux. L'essai n'est valable que si au moins 80 pour cent des oeufs inoculés survivent pendant les 7 jours d'observation.

Concentration en virus. Afin de calculer la dilution nécessaire pour préparer le vrac final, chaque récolte unique est titrée comme décrit sous Activité.

VRAC FINAL

Les récoltes uniques ou les mélanges de récoltes uniques qui satisfont aux essais prescrits sont mélangées et clarifiées de nouveau. Une détermination de la teneur en azote protéique est effectuée. Un stabilisant approprié peut être ajouté et le mélange de récoltes dilué de façon appropriée.

Seul un vrac final qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé dans la préparation du lot final.

Contamination bactérienne et fongique. Le vrac final est conforme à l'essai de stérilité (2.6.1), effectué en utilisant 10 mL pour chaque milieu.

Teneur en azote protéique : au maximum 0,25 mg par dose humaine avant addition éventuelle d'un stabilisant.

LOT FINAL

Le vrac final est réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable et cryodesséché jusqu'à une teneur en eau dont il est démontré qu'elle favorise la stabilité du vaccin. Les récipients sont alors fermés pour éviter la contamination et l'introduction d'humidité.

Seul un lot final conforme à l'essai suivant de stabilité thermique et à chacun des essais décrits sous Identification, Essai et Activité peut être libéré. Si l'essai d'ovalbumine a été effectué avec de bons résultats sur le vrac final, il peut ne pas être effectué sur le lot final.

Stabilité thermique. Maintenez au minimum 3 récipients du lot final de vaccin cryodesséché à l'état sec à 37 ± 1 °C pendant 14 jours. Selon les modalités décrites sous Activité, déterminez la concentration en virus du vaccin après chauffage et effectuez en parallèle le titrage du vaccin conservé à la température de conservation recommandée. La concentration en virus du vaccin après chauffage n'est pas inférieure de plus de $1,0 \log_{10}$ à celle du vaccin non chauffé.

IDENTIFICATION

Lorsque le vaccin reconstitué d'après les indications figurant sur l'étiquette est mélangé à un immunosérum spécifique du virus de la fièvre jaune, sa capacité d'infecter des cultures sensibles est significativement réduite. Par ailleurs, le vaccin reconstitué d'après les indications figurant sur l'étiquette peut être identifié comme contenant le virus de la fièvre jaune par des méthodes moléculaires (techniques d'amplification des acides nucléiques ou séquençage, par exemple).

ESSAI

Ovalbumine : au maximum 5 µg d'ovalbumine par dose humaine unitaire, déterminé par une méthode immunochimique appropriée (2.7.1).

Eau (2.5.12) : au maximum 3,0 pour cent.

Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin reconstitué satisfait à l'essai de stérilité (2.6.1).

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 5 UI par dose humaine unitaire.

ACTIVITÉ

Titrez le virus infectieux en cultures cellulaires en utilisant au moins 3 récipients séparés de vaccin. Titrez en triple le contenu d'un récipient de préparation de référence appropriée de virus pour valider chaque titrage. La concentration en virus de la préparation de référence est suivie à l'aide d'une carte de contrôle et un titre est établi par chaque laboratoire à partir des données historiques. Calculez la concentration individuelle en virus pour chaque récipient de vaccin et pour chaque échantillon répliqué de la préparation de référence ainsi que les concentrations en virus combinées correspondantes en utilisant les méthodes statistiques habituelles (5.3, par exemple). Comparez la concentration en virus pour les 3 récipients de vaccin combinés aux résultats du titrage en parallèle de la préparation de référence pour obtenir des résultats exprimés en Unités Internationales. La concentration en virus pour les vaccins combinés n'est pas inférieure à $3,0 \log_{10}$ UI par dose humaine ni supérieure à la limite supérieure approuvée par l'Autorité compétente pour le vaccin considéré.

L'essai n'est pas valable si :

- l'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration estimée en virus de la préparation de référence pour les 3 échantillons répliqués combinés est supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ UI,
- la concentration en virus de la préparation de référence diffère de plus de $0,5 \log_{10}$ UI par rapport à la teneur établie.

L'essai est répété si l'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration en virus combinée du vaccin est supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ UI ; seules les données provenant de titrages valides sont combinées par les méthodes statistiques habituelles (5.3, par exemple) pour le calcul de la concentration en virus de l'échantillon. L'intervalle de confiance ($P = 0,95$) de la concentration en virus combinée n'est pas supérieur à $\pm 0,3 \log_{10}$ UI.

Dans les cas justifiés et autorisés, des titrages de conceptions différentes peuvent être utilisés, ce qui peut impliquer l'application de critères de validité ou d'acceptation différents. Cependant, le vaccin doit être conforme s'il est contrôlé comme décrit ci-dessus.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la souche de virus utilisée pour la préparation du vaccin,
- que le vaccin vivant de la fièvre jaune est préparé sur embryons de poulet,
- la concentration minimale en virus,
- que le contact entre le vaccin et les antiseptiques est à éviter.

Vaccins pour usage vétérinaire

Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire.....	4901	Vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin.....	4932
Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire.....	4902	Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet.....	4933
Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc.....	4904	Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat.....	4935
Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés.....	4905	Vaccin vivant de la parvovirose canine.....	4936
Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin.....	4907	Vaccin vivant de la peste du canard.....	4938
Vaccin inactivé de la parvovirose porcine.....	4908	Vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures	
Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de		cellulaires.....	4939
Newcastle).....	4909	Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de	
Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux.....	4911	Newcastle).....	4940
Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux.....	4912	Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine.....	4942
Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la		Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la	
dinde.....	4913	dinde.....	4944
Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire.....	4914	Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat.....	4945
Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire.....	4916	Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire.....	4946
Vaccin vivant de la calicivirus du chat.....	4918	Vaccin vivant de la variole des gallinacés.....	4947
Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet.....	4920	Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.....	4949
Vaccin vivant de l'adénovirose canine.....	4923	Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I.....	4950
Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire.....	4924	Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin.....	4952
Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour		Vaccin vivant du virus parainfluenza canin.....	4953
administration parentérale.....	4926	Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin.....	4954
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien.....	4928	Vaccin vivant oral de la rage pour renards et chiens	
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés.....	4929	viverrins.....	4955
Vaccin vivant de la maladie de Marek.....	4930		



07/2020:0959

VACCIN INACTIVÉ DE LA BRONCHITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae inactivatum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire est une préparation de une ou plusieurs souches appropriées de un ou plusieurs sérotypes de virus de la bronchite infectieuse aviaire, inactivés en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à la protection des oiseaux contre la chute qualitative ou quantitative de ponte ; dans le cas de vaccins destinés à protéger également contre les signes respiratoires, il est nécessaire d'effectuer, en plus de l'essai décrit sous Activité, un essai supplémentaire pour démontrer l'efficacité.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est cultivé sur œufs embryonnés ou sur des cultures cellulaires. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'un élevage sain (5.2.13).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis des oiseaux auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et sur chacune des espèces aviaires auxquelles le vaccin est destiné. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 oiseaux de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. S'il s'agit de poulets, ils proviennent d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2). S'il s'agit d'espèces autres que le poulet, les oiseaux n'ont pas été vaccinés et sont exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la bronchite infectieuse aviaire. Administrez une dose de vaccin à chaque oiseau, par une voie et une méthode qui seront recommandées. Observez les oiseaux au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours après l'administration du vaccin.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des oiseaux ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) et pour chacun des sérotypes présents dans le vaccin. Le vaccin administré à chaque poulet a une activité minimale.

Utilisez pour chaque essai 4 groupes d'au moins 30 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), traité comme suit :

- groupe A : témoins non vaccinés,
- groupe B : vaccinés avec le vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire,
- groupe C : vaccinés avec le vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire et avec le vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire selon le schéma qui sera recommandé,
- groupe D : vaccinés avec le vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire.

Surveillez la production et la qualité d'œufs de tous les poulets depuis le début de la ponte jusqu'à au moins 4 semaines après l'épreuve virulente. Au moment du pic de ponte, administrez à tous les groupes une quantité de virus de la bronchite infectieuse aviaire, suffisante pour causer une chute de ponte ou une baisse de qualité pendant 3 semaines consécutives durant les 4 semaines qui suivent l'épreuve virulente. L'essai n'est valable que si dans le groupe A, il y a une chute de production d'œufs, comparée au niveau normal noté avant l'épreuve virulente, d'au moins 35 pour cent dans le cas d'une épreuve avec une souche de type Massachusetts ; s'il est nécessaire d'effectuer l'épreuve avec une souche d'un autre sérotype pour laquelle il existe des données écrites qui démontrent que la souche ne produira pas une chute de ponte de 35 pour cent, l'épreuve doit produire une chute de ponte en rapport avec les données écrites et, dans tous les cas, d'au moins 15 pour cent. Le vaccin satisfait à l'essai s'il y a une amélioration significative dans la quantité ou la qualité de production d'œufs du groupe C comparé au groupe D et du groupe B comparé au groupe A.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. Un essai d'enrichissement en virus vivant résiduel de la bronchite infectieuse aviaire est effectué sur chaque lot d'antigène immédiatement après l'inactivation et sur le vaccin final en vrac ou, si le vaccin contient un adjuvant, sur l'antigène ou le mélange d'antigènes en vrac immédiatement avant l'addition d'adjuvant ; l'essai est effectué sur des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou sur des cultures cellulaires appropriées (5.2.4), en choisissant le système le plus sensible pour la souche de virus vaccinal. La quantité de récolte virale inactivée utilisée correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Administrez par voie intramusculaire 1 dose de vaccin à 10 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), d'âge compris entre 2 semaines et l'âge minimal de vaccination indiqué ; maintenez 5 poulets de même origine comme témoins non vaccinés. Prélevez un échantillon de sérum sur chaque poulet juste avant l'administration du vaccin et après le délai défini lors de l'essai du vaccin de référence. Déterminez le titre en anticorps de chaque sérum et pour chaque sérototype contenu dans le vaccin, par un essai sérologique approprié, par exemple la séronutralisation. L'essai n'est valable que si les échantillons de sérum prélevés sur les témoins non vaccinés et sur les poulets juste avant la vaccination ne contiennent

pas d'anticorps spécifiques détectable. Le vaccin satisfait à l'essai si les taux d'anticorps obtenus ne sont pas inférieurs de façon significative à ceux obtenus avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

07/2020:0960



3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. *Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale Vaccins pour usage vétérinaire (0062).*

La recherche de virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation du virus de la bronchite infectieuse aviaire.

A. Pour le vaccin préparé à partir de souches de virus adaptées à la croissance sur embryon, injectez les 2/5 d'une dose de vaccin dans la cavité allantoïdienne de 10 œufs de poule embryonnés âgés de 9-11 jours provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), et placez-les en incubation. Observez-les pendant 5-6 jours et recueillez séparément le liquide allantoïdien des œufs contenant des embryons vivants et celui des œufs contenant des embryons morts, à l'exception de ceux qui meurent dans les 24 h suivant l'injection. Examinez tous les embryons qui meurent au-delà des 24 h suivant l'injection ou qui survivent pendant 5-6 jours pour détecter d'éventuelles anomalies. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune mort ou anomalie attribuable au vaccin n'est observée. Injectez 0,2 mL du liquide allantoïdien recueilli sur les œufs contenant des embryons vivants dans la cavité allantoïdienne de 10 œufs de poule embryonnés âgés de 9-11 jours, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) et 0,2 mL du liquide recueilli sur les œufs contenant des embryons morts dans 10 œufs semblables, et placez en incubation pendant 5-6 jours. Examinez tous les embryons qui meurent au-delà des 24 h suivant l'injection ou qui survivent pendant 5-6 jours pour détecter d'éventuelles anomalies. Si plus de 20 pour cent des embryons meurent pendant l'une ou l'autre des 2 phases de l'essai, répétez l'essai à partir de cette phase. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune mort ou anomalie attribuable au vaccin n'est observée.

B. Pour le vaccin préparé à partir de souches adaptées à la croissance sur culture cellulaire, inoculez 10 doses de vaccin à des cultures cellulaires appropriées. Si le vaccin contient un adjuvant huileux, éliminez celui-ci par une méthode appropriée. Faites incuber à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours. Effectuez un passage sur de nouvelles cultures cellulaires et faites incuber à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours. Le vaccin satisfait à l'essai si les cultures cellulaires ne présentent pas de signes d'infection.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la souche vaccinale est adaptée ou non à la croissance sur embryon ou sur culture cellulaire.

VACCIN INACTIVÉ DE LA BURSITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum bursitidis infectivae aviariae inactivatum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire est une préparation d'une souche appropriée du virus de la bursite infectieuse aviaire, type 1, inactivé en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Le vaccin est destiné aux reproducteurs du poulet pour protéger leur descendance de la bursite infectieuse aviaire.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevage sains (5.2.13).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il est démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des oiseaux auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 poulets de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiques (EOPS) (5.2.2). Administrez une dose de vaccin à chaque poulet, par une voie et une méthode qui seront recommandées. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours après l'administration du vaccin.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez un essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination (proches de l'âge de ponte) et issus d'un élevage

EOPS (5.2.2). La dose de vaccin administrée à chaque poulet ne contient pas plus que l'activité minimale qui sera indiquée sur l'étiquette.

Si un essai comportant une épreuve virulente doit être effectué, l'essai décrit ci-après peut être utilisé. Utilisez 2 groupes d'au moins 20 poules reproductrices, traités comme suit :

- groupe A : témoins non vaccinés,
- groupe B : poules vaccinées avec le vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire.

Des échantillons de sérum sont prélevés sur chaque poule témoin non vaccinée (groupe A) juste avant l'administration du vaccin, 4 à 6 semaines après l'injection, et au moment de la récolte des oeufs pour couvaison. Si un essai sérologique est utilisé pour la démonstration du pouvoir immunogène pour d'autres voies, les échantillons de sérum sont recueillis sur chaque poule vaccinée (groupe B) au moment de la récolte des oeufs pour couvaison. La réponse en anticorps est mesurée par un essai de séroneutralisation.

Les oeufs sont récoltés pour couvaison au moins 5 semaines après la vaccination et l'essai décrit ci-dessous est effectué sur des poulets âgés d'au moins 3 semaines provenant de cette récolte d'oeufs.

25 poulets provenant de poules vaccinées (du groupe B) et, comme témoins, 10 poulets du même élevage et du même âge provenant de poules non vaccinées (du groupe A) sont utilisés. Chacun d'eux reçoit par instillation oculaire une quantité d'une souche virulente du virus de la bursite infectieuse aviaire, suffisante pour produire des signes graves de la maladie, notamment des lésions de la bourse de Fabricius, chez tous les poulets non vaccinés. 3-4 jours après l'épreuve, la bourse de Fabricius est prélevée sur chaque poulet. Les bourses sont soumises à un examen histologique pour détecter tout signe d'infection et à un essai approprié afin de détecter la présence éventuelle d'antigène de la bursite infectieuse aviaire. Le vaccin satisfait à l'essai si au plus 3 des poulets provenant de poules du groupe B présentent des signes de bursite infectieuse aviaire. L'essai n'est valable que si tous les poulets provenant de poules du groupe A présentent des signes de bursite infectieuse aviaire.

S'il y a plus d'une voie d'administration recommandée, l'essai décrit sous Activité est effectué en même temps que l'essai du pouvoir immunogène décrit ci-dessus avec des groupes différents de poulets pour chaque voie qui sera recommandée. La réponse sérologique des poulets inoculés par des voies autres que celle utilisée dans l'essai du pouvoir immunogène n'est pas inférieure, de façon significative, à celle du groupe vacciné par cette voie.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. Pour confirmer l'inactivation, un essai d'enrichissement en virus vivant résiduel de la bursite infectieuse aviaire est effectué sur chaque lot d'antigène immédiatement après l'inactivation ; l'essai est effectué sur des oeufs de poule embryonnés ou sur des cultures cellulaires appropriées (5.2.4), en choisissant le système le plus sensible pour la souche de virus vaccinal. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé est effectué, les critères d'acceptation étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Utilisez au moins 10 poulets, âgés de 14-28 jours et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Inoculez à chacun d'eux 1 dose de vaccin, par l'une des voies recommandées. Après 4-6 semaines, recueillez des échantillons de sérum sur chaque animal et

sur 10 animaux témoins non vaccinés de même âge et de même origine. Mesurez la réponse en anticorps par un essai de séroneutralisation.

L'essai n'est pas valable si le sérum des animaux non vaccinés contient des anticorps spécifiques. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre moyen en anticorps des sérum provenant d'animaux vaccinés est supérieur ou égal aux titres obtenus avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

La recherche de virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation du virus de la bursite infectieuse aviaire, type 1.

A. Pour le vaccin préparé à partir de souches de virus adaptées à la croissance sur embryon, administrez 2/5 d'une dose dans la cavité allantoïdienne ou sur la membrane chorio-allantoïdienne de 10 oeufs de poules, âgés de 9-11 jours et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), et placez-les en incubation. Observez-les au moins 1 fois par jour pendant 6 jours et recueillez séparément le liquide allantoïdien ou les membranes des oeufs contenant des embryons vivants, et le liquide allantoïdien ou les membranes des oeufs contenant des embryons morts, à l'exclusion de ceux qui meurent de causes non spécifiques dans les 24 h suivant l'injection.

Utilisez 10 oeufs, âgés de 9-11 jours et provenant d'un élevage EOPS, et injectez dans la cavité allantoïdienne ou sur la membrane chorio-allantoïdienne de chacun d'eux 0,2 mL du liquide allantoïdien ou des membranes chorio-allantoïdiennes broyées, recueillis sur les embryons vivants et à chacun de 10 autres oeufs semblables, 0,2 mL de liquide ou des membranes recueillis sur les embryons morts et placez-les en incubation pendant 6 jours. Examinez chaque embryon pour détecter les lésions éventuelles dues à la bursite infectieuse aviaire. Si plus de 20 pour cent des embryons meurent au cours d'une des parties de l'essai, répétez cette partie.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe de lésion de bursite infectieuse aviaire n'est détecté et si dans tout essai répété, au maximum 20 pour cent des embryons meurent de causes non spécifiques.

Des antibiotiques peuvent être utilisés dans l'essai pour empêcher toute infection bactérienne.

B. Pour le vaccin préparé à partir de souches adaptées à la croissance sur culture cellulaire, inoculez 10 doses de vaccin à des cultures cellulaires appropriées. Si le vaccin contient un adjuvant huileux, éliminez celui-ci par une méthode appropriée. Faites incuber à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours. Effectuez un passage sur de nouvelles cultures cellulaires et faites incuber à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si les cultures cellulaires ne présentent pas de signes d'infection.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la souche vaccinale est adaptée ou non à la croissance sur embryon ou sur culture cellulaire.



07/2020:0744

VACCIN INACTIVÉ DE LA MALADIE D'AUJESZKY POUR LE PORC

Vaccinum morbi Aujeszkyi ad suem inactivatum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie d'Aujeszky, inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées ou une préparation d'une fraction inactivée de ce virus ayant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des porcs et à la protection passive de leur progéniture contre la maladie d'Aujeszky.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est cultivé en cultures cellulaires. La suspension virale est récoltée et inactivée. Le virus peut subir une fragmentation et les fragments peuvent être purifiés et concentrés. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des porcs auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité

2-3-1-1. Essais de laboratoire. Effectuez les essais pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et le cas échéant, pour les porcs de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné (truies, porcs charcutiers), en utilisant dans chaque cas des porcs ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

2-3-1-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 porcs exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à chaque porc 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après au moins 14 jours. Observez les porcs au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de la dernière administration. Si l'essai est effectué sur des truies gestantes, maintenez les truies en observation jusqu'à 1 jour après la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des porcs ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin pendant l'essai. Si l'essai est effectué sur des truies gestantes, aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-3-1-1-2. Innocuité chez les porcs utilisés dans les essais 2-3-2 du pouvoir immunogène. Les porcs utilisés dans les essais du pouvoir immunogène sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Relevez la température corporelle de

chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 6 h, 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection lors de l'abattage.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C et le nombre de porcs qui présentent une température supérieure à 41 °C ne dépasse pas 10 pour cent du groupe,
- aucun porc ne présente d'autre réaction générale (par exemple, anorexie),
- aucun porc ne présente de réaction locale anormale attribuable au vaccin.

2-3-1-2. Essais sur le terrain. Les porcs utilisés pour les essais sur le terrain sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Effectuez un essai pour chaque catégorie de porcs auxquels le vaccin est destiné (truies, porcs charcutiers). Utilisez au minimum 3 groupes d'au moins 20 porcs avec des groupes correspondants d'au moins 10 témoins. Relevez la température corporelle de chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 6 h, 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection lors de l'abattage.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C et le nombre de porcs qui présentent une température supérieure à 41 °C ne dépasse pas 25 pour cent du groupe,
- aucun porc ne présente de réaction locale anormale attribuable au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des porcs de l'âge qui sera recommandé pour la vaccination. Le vaccin administré à chaque porc a une activité minimale.

2-3-2-1. Vaccins destiné à l'immunisation active. Utilisez au moins 15 porcs charcutiers exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. La masse corporelle d'aucun porc ne s'écarte de la masse moyenne du groupe de plus de 20 pour cent. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 porcs, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. A la fin de la période d'engraissement (80-90 kg), pesez et soumettez tous les porcs à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky (une épreuve au moyen d'au moins 10⁶ DICC₅₀, dans au moins 4 mL de diluant, d'une souche ayant subi au maximum 3 passages s'est avérée appropriée). Déterminez le titre en virus excrété dans des écouvillonnages de la cavité nasale de chaque porc journallement à partir du jour avant l'épreuve et jusqu'à ce que le virus ne soit plus détecté. 7 jours après l'épreuve virulente ou au moment de la mort si celle-ci survient plus tôt, pesez chaque porc et calculez le gain moyen quotidien pour cent. Calculez la moyenne des gains moyens quotidiens pour le groupe des porcs vaccinés et pour celui des porcs témoins.

L'essai n'est valable que si tous les témoins présentent des signes de la maladie d'Aujeszky et la moyenne de leurs gains moyens quotidiens est inférieure à - 0,5 kg.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- tous les porcs vaccinés survivent et la différence entre les moyennes des gains moyens quotidiens des 2 groupes est d'au moins 1,5 kg,
- la moyenne géométrique des titres et la durée d'excrétion du virus d'épreuve sont réduites de façon significative chez les porcs vaccinés par rapport aux porcs témoins.

2-3-2-2. Vaccins destinés à l'immunisation passive. Si le vaccin est recommandé pour la protection passive des porcelets par vaccination de la truie, la conformité de la souche à cette fin peut être démontrée par l'essai suivant.

Utilisez au moins 12 truies exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez le virus vaccinal à au moins 8 truies, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 4 autres comme témoins. A l'âge de 6-10 jours, soumettez tous les porcelets issus des truies à une épreuve virulente en leur administrant une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky. Observez les porcelets au moins une fois par jour pendant 21 jours.

L'essai n'est valable que si le nombre moyen de porcelets par portée est d'au moins 6.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il produit un taux de protection contre la mortalité d'au minimum 80 pour cent par comparaison avec les témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. La recherche de virus vivant résiduel s'effectue au moyen de 2 passages sur le même type de cultures cellulaires que celui qui a été utilisé dans la production du vaccin ou sur des cellules démontrées au moins aussi sensibles. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 25 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. L'essai décrit sous Activité est effectué, pour un vaccin donné, une ou plusieurs fois, selon les modalités décidées par ou avec l'accord de l'Autorité compétente. Lorsque cet essai n'est pas effectué, une méthode alternative validée est utilisée, les critères d'acceptation étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Dans tous les cas possibles, effectuez une recherche appropriée de virus vivant résiduel de la maladie d'Aujeszky en effectuant 2 passages sur le même type de cultures cellulaires que celui qui a été utilisé dans la production du vaccin ou sur des cellules démontrées au moins aussi sensibles. Dans les autres cas, injectez une dose de vaccin à 5 lapins non immuns et en bonne santé, par voie sous-cutanée. Observez les lapins au moins 1 fois par jour pendant les 14 jours qui suivent l'injection. Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne se produit aucune réaction anormale (en particulier pas de prurit local). Dans le cas où la souche vaccinale n'est pas pathogène pour le lapin, effectuez l'essai sur 2 moutons.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai décrit ci-dessous lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

Utilisez au moins 10 porcs pesant de 15-35 kg, exempts d'anticorps dirigés contre le virus ou contre une fraction du virus de la maladie d'Aujeszky. La masse corporelle d'aucun porc ne s'écarte de la masse moyenne du groupe de plus de 25 pour cent. Administrez une dose de vaccin à au moins 5 porcs et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Après 3 semaines, pesez tous les porcs, puis soumettez-les à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky. 7 jours après l'épreuve virulente ou au

moment de la mort si celle-ci survient plus tôt, pesez chaque porc et calculez le gain moyen quotidien pour cent. Calculez la moyenne des gains moyens quotidiens pour le groupe des porcs vaccinés et pour celui des porcs témoins.

L'essai n'est valable que si tous les porcs témoins présentent des signes de la maladie d'Aujeszky et si la moyenne de leurs gains moyens quotidiens est inférieure à - 0,5 kg.

Le vaccin satisfait à l'essai si tous les porcs vaccinés survivent et si la différence entre les moyennes des gains moyens quotidiens des 2 groupes est d'au moins 1,1 kg.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la souche vaccinale est pathogène ou non pour le lapin.

07/2020:1202



VACCIN INACTIVÉ DE LA MALADIE DES OEUFS HARDÉS

Vaccinum morbi partus diminutionis MCMLXXVI inactivatum ad pullum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés est une préparation d'une souche appropriée de virus de la maladie des oeufs hardés (adénovirus hémagglutinant aviaire), inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à la protection des oiseaux de ponte contre la chute de ponte et/ou la prévention de la diminution de la qualité des oeufs.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus est cultivé sur oeufs de poule ou de cane embryonnés ou sur des cultures cellulaires. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule ou de cane embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule ou de cane embryonnés, ils proviennent d'un élevage sain (5.2.13).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis des oiseaux auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 poules ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issues d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2). Administrez à chaque poule, par une voie et une méthode qui seront recommandées, une dose de vaccin. Observez les poules au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours après l'administration du vaccin.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des poules ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des poules pondeuses de l'âge qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Le vaccin administré à chaque poule a une activité minimale.

Vaccinez 2 groupes de 30 poules pondeuses. Gardez comme témoins un groupe de 10 poules et un groupe de 30 poules, du même âge et de même origine que les poules vaccinées. Enregistrez les résultats de ponte depuis le début de la ponte jusqu'à 4 semaines après l'épreuve virulente.

A l'âge de 30 semaines, soumettez l'un des 2 groupes de poules vaccinées et le groupe de 10 témoins à une épreuve virulente, en administrant à chaque animal une quantité du virus de la maladie des oeufs hardés suffisante pour entraîner une baisse quantitative et/ou qualitative très marquée de la production d'oeufs. L'essai n'est valable que si une baisse quantitative et/ou qualitative très marquée de la production d'oeufs est observée chez les témoins. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune baisse quantitative et/ou qualitative très marquée de la production d'oeufs n'est observée chez les poules vaccinées.

A l'approche de la fin de ponte, soumettez le second groupe de poules vaccinées et le groupe de 30 témoins à l'épreuve virulente, comme précédemment. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune baisse quantitative et/ou qualitative marquée de la production d'oeufs n'est observée chez les poules vaccinées ; l'essai n'est valable que si une baisse quantitative et/ou qualitative très marquée de la production d'oeufs est observée chez les témoins.

Effectuez des essais sérologiques sur des échantillons de sérum prélevés au moment de la vaccination, 4 semaines plus tard et juste avant l'épreuve. L'essai n'est pas valable si des anticorps dirigés contre le virus de la maladie des oeufs hardés sont détectés dans un ou plusieurs des échantillons obtenus à partir des témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. La recherche de virus vivant résiduel est effectuée soit sur des oeufs embryonnés de cane provenant d'un élevage exempt du virus de la maladie des oeufs hardés, soit sur des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), soit sur des cultures cellulaires appropriées (5.2.4), en choisissant le système le plus sensible pour la souche de virus vaccinal. La quantité de récolte virale inactivée utilisée correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Administrez 1 dose de vaccin, par l'une des voies recommandées, à au moins 10 poulets âgés de 14-28 jours, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). 4 semaines plus tard, prélevez un échantillon de sérum sur chaque poulet et sur 5 témoins non vaccinés du même âge et de même origine. Mesurez la réponse en anticorps de chaque sérum au moyen d'un essai d'inhibition de l'hémagglutination (HA) en utilisant 4 unités HA d'antigène et des érythrocytes de poulet. L'essai n'est pas valable si le sérum des animaux non vaccinés contient des anticorps spécifiques. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre moyen en anticorps des poulets vaccinés n'est pas inférieur

au titre obtenu auparavant avec un vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

La recherche de virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation du virus de la maladie des oeufs hardés.

A. Dans le cas d'un vaccin préparé sur oeufs, effectuez l'essai sur des oeufs embryonnés de cane provenant d'un élevage exempt du virus de la maladie des oeufs hardés ou, s'il est connu que les oeufs de poule donnent un système d'essai plus sensible, sur des oeufs de poule provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Injectez 2/5 d'une dose de vaccin dans la cavité allantoïdienne de 10 oeufs âgés de 10-14 jours et exempts d'anticorps parentaux dirigés contre le virus de la maladie des oeufs hardés. Placez les oeufs en incubation et observez-les pendant 8 jours. Recueillez séparément le liquide allantoïdien des oeufs contenant des embryons vivants et celui des oeufs contenant des embryons morts, à l'exception de ceux qui meurent de causes non spécifiques dans les 24 h suivant l'injection. Injectez 0,2 mL du liquide allantoïdien recueilli sur les oeufs contenant des embryons vivants dans la cavité allantoïdienne de 10 oeufs embryonnés âgés de 10-14 jours et exempts d'anticorps parentaux dirigés contre la maladie des oeufs hardés, et 0,2 mL du liquide allantoïdien recueilli sur les oeufs contenant des embryons morts à 10 oeufs semblables. Incubez les oeufs pendant 8 jours. Examinez le liquide allantoïdien de chaque oeuf pour détecter une éventuelle activité hémagglutinante à l'aide d'érythrocytes de poulet. Si plus de 20 pour cent des embryons meurent à l'une des 2 phases de l'essai, répétez l'essai à partir de cette phase. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe d'activité hémagglutinante n'est détecté et si, lors de l'éventuelle répétition de l'essai, le nombre d'embryons morts de causes non spécifiques n'est pas supérieur à 20 pour cent.

Des antibiotiques peuvent être administrés au cours de l'essai pour prévenir toute infection bactérienne.

B. Dans le cas d'un vaccin préparé à partir de souches adaptées à la croissance sur cultures cellulaires, inoculez 10 doses de vaccin à des cultures cellulaires appropriées. Si le vaccin contient un adjuvant huileux, éliminez-le par une méthode appropriée. Faites incuber les cultures à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours, effectuez un passage et faites incuber les cellules à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 7 jours. Examinez les cellules à intervalles réguliers et à la fin de la période d'incubation effectuez une recherche d'activité hémagglutinante sur le surnageant. Le vaccin satisfait à l'essai s'il n'y a aucun signe d'infection des cultures cellulaires ni aucune activité hémagglutinante dans le surnageant.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la souche contenue dans le vaccin est adaptée à la croissance sur embryons de poulet ou de canard ou sur des cultures cellulaires.



07/2020:2325

VACCIN INACTIVÉ DE LA MALADIE HÉMORRAGIQUE DU LAPIN

Vaccinum morbi haemorrhagici cuniculi inactivatum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie hémorragique du lapin (RHDV, *Rabbit Haemorrhagic Disease Virus*), inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des lapins.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié sur des lapins. Les exigences applicables aux animaux donneurs utilisés pour la production du vaccin sont décrites dans le chapitre général 5.2.5. *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires* (section 4-1-1-2-3. Animaux). Les lapins n'ont pas été vaccinés contre le RHDV, sont exempts d'anticorps dirigés contre le RHDV et n'ont pas été traités avec des antibiotiques dans les 15 jours précédent leur utilisation. Préparez une suspension à partir de préparations homogénéisées d'organes internes appropriés des lapins euthanasiés ou ayant succombé à l'infection dans les 120 h suivant l'inoculation. Le virus dans la suspension peut être purifié et concentré. Il est inactivé par une méthode appropriée.

2-2. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il est démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des lapins auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-2-1) et Pouvoir immunogène (section 2-2-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-2-1. Innocuité

Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et pour les lapins de chacune des catégories auxquelles le vaccin sera destiné. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au moins 8 lapins sains provenant du même élevage, ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et n'ayant pas d'anticorps dirigés contre le RHDV. Administrez à chaque lapin 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après un intervalle d'au moins 14 jours. Observez les animaux pendant au moins 14 jours après la dernière administration. Relevez la température corporelle de chaque animal le jour précédent la vaccination, au moment de la vaccination, 4 h plus tard, puis quotidiennement pendant 4 jours ; notez pour chaque animal l'augmentation maximale de température.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des lapins ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin, si l'élévation moyenne de la température corporelle n'excède pas 1,5 °C pour tous les animaux et si aucun animal ne présente une élévation de température supérieure à 2,0 °C.

2-2-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination.

Effectuez l'essai en utilisant dans chaque cas des lapins âgés d'au moins 10 semaines. Le vaccin administré à chaque lapin a une activité minimale.

Utilisez au moins 15 lapins réceptifs sains, n'ayant pas d'anticorps dirigés contre le RHDV, issus d'un même élevage sain et qui ont été élevés dans des conditions appropriées d'isolement qui assurent l'absence de contact avec le RHDV. Administrez 1 dose de vaccin à au moins chacun des 10 lapins, selon le mode d'emploi devant figurer sur l'étiquette. Gardez au moins 5 autres lapins comme témoins. Au moins 7 jours après la vaccination, soumettez chaque lapin à une épreuve virulente en leur administrant par une voie appropriée une quantité suffisante de souche virulente de RHDV pour provoquer l'apparition des signes de la maladie hémorragique du lapin chez un lapin réceptif. Observez les lapins pendant 14 jours supplémentaires.

L'essai n'est pas valable si moins de 80 pour cent des lapins témoins meurent en présentant des signes typiques de la maladie hémorragique du lapin dans les 120 h suivant l'épreuve.

Le vaccin satisfait à l'essai si au moins 90 pour cent des lapins vaccinés ne présentent aucun signe de la maladie hémorragique du lapin.

2-3. ESSAIS DU FABRICANT

2-3-1. Virus vivant résiduel. Une recherche du virus vivant résiduel est effectuée sur la récolte en vrac de chaque lot en vue de confirmer l'inactivation du RHDV. Effectuez l'essai d'inactivation sur des lapins réceptifs sains, âgés d'au moins 10 semaines, n'ayant pas été vaccinés contre le RHDV, exempts d'anticorps dirigés contre le RHDV et issus d'un même élevage sain répondant aux exigences relatives aux animaux donneurs décrites dans le chapitre général 5.2.5. Inoculez au moins 1 dose de 5 mL de suspension par une voie parentérale appropriée (sous-cutanée ou intramusculaire) à 5 lapins. Maintenez les lapins en observation pendant au moins 7 jours. A la fin de la période d'observation, euthanasiez les animaux et recherchez, à l'aide d'une méthode appropriée, la présence de RHDV sur des extraits hépatiques.

La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun lapin ne meurt et aucun antigène RHDV n'est décelable dans les foies.

2-3-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

La méthode suivante est donnée à titre d'exemple. Administrez par voie intramusculaire 1 dose de vaccin à 5 lapins sains âgés de 10 semaines, exempts d'anticorps dirigés contre le RHDV et issus d'un même élevage sain. Maintenez 2 lapins comme témoins non vaccinés. Collectez les échantillons de sérum de chaque lapin juste avant l'administration du vaccin et après une période définie lorsque le vaccin de référence est testé ; déterminez le titre en anticorps de chaque sérum par une méthode sérologique appropriée, par exemple par ELISA. Les niveaux d'anticorps ne sont pas significativement inférieurs à ceux obtenus avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

L'essai n'est valable que si les sérums collectés chez les témoins non vaccinés et chez les lapins juste avant l'administration du vaccin sont exempts d'anticorps spécifiques décelables.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Utilisez au moins 2 lapins sains, âgés d'au moins 10 semaines, n'ayant pas été vaccinés contre le RHDV, exempts d'anticorps dirigés contre le RHDV et issus d'un même élevage sain répondant aux exigences relatives aux animaux donneurs décrites dans le chapitre général 5.2.5. Administrez 2 doses de vaccin à chaque lapin, par une voie recommandée. Maintenez les lapins en observation pendant 14 jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun lapin ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-2-2), lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

07/2020:0965



VACCIN INACTIVÉ DE LA PARVOVIROSE PORCINE

Vaccinum parvovirosis inactivatum ad suem

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la parvovirose porcine est une préparation d'une souche appropriée de parvovirus porcin, inactivée en maintenant des propriétés immunogènes appropriées, ou d'une fraction non infectieuse du virus. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des truies et des cochettes pour la protection de leur progéniture contre l'infection transplacentaire.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est cultivé en cultures cellulaires. La suspension virale est récoltée ; le virus est inactivé par une méthode appropriée et peut subir une fragmentation (l'inactivation peut être effectuée par le procédé de fragmentation) ; le virus ou les fragments vitaux peuvent être purifiés et concentrés à un stade approprié du procédé. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) (y compris l'absence d'effet indésirable sur la fertilité, la gestation, la mise bas et la progéniture) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des porcs auxquels il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité

2-3-1-1. Essais de laboratoire. Effectuez les essais pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et le cas échéant, pour les porcs de chacune des catégories auxquelles le vaccin est destiné, en utilisant dans chaque cas des porcs ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination.

Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

2-3-1-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 porcs exempts d'anticorps dirigés contre le parvovirus porcin ou contre une fraction du virus. Administrez à chaque porc 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après au moins 14 jours. Observez les porcs au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de la dernière administration. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des porcs ne présente de signe notable de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin pendant l'essai.

2-3-1-1-2. Innocuité chez la truie gestante. Si le vaccin est destiné à la truie gestante, utilisez au minimum 8 truies gestantes au stade de gestation qui sera recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma qui sera recommandé. Administrez à chaque truie 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après au moins 14 jours. Observez les truies au moins 1 fois par jour jusqu'à la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des truies ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-3-1-1-3. Innocuité chez les porcs utilisés dans l'essai 2-3-2 du pouvoir immunogène. Les porcs utilisés dans l'essai du pouvoir immunogène sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Relevez la température corporelle de chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection après l'injection et lors de l'abattage.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une température corporelle anormale,
- aucun porc ne présente d'autre réaction générale (par exemple, anorexie),
- aucun porc ne présente de réaction locale anormale attribuable au vaccin.

2-3-1-2. Essais sur le terrain. Les porcs utilisés pour les essais sur le terrain sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Effectuez un essai pour chaque catégorie de porcs auxquels le vaccin est destiné (truies, cochettes).

Utilisez au minimum 3 groupes d'au moins 20 porcs avec des groupes correspondants d'au moins 10 témoins. Relevez la température corporelle de chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection après l'injection et lors de l'abattage.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une température corporelle anormale,
- aucun porc ne présente de réaction locale anormale attribuable au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des cochettes âgées de 5-6 mois. Le vaccin administré à chaque cochette a une activité minimale.

Utilisez au moins 12 cochettes exemptes d'anticorps dirigés contre le parvovirus porcin ou contre une fraction du virus. Administrez le vaccin à au moins 7 cochettes selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au moins 5 autres, non vaccinées, du même âge, comme témoins. Le délai entre la vaccination et l'accouplement est celui indiqué sur l'étiquette. Faites couvrir toutes les cochettes chacun des 2 jours suivant immédiatement les signes d'oestrus. Au 40^e jour environ de gestation, soumettez toutes les cochettes à une épreuve

virulente en leur administrant une quantité suffisante d'une souche virulente du parvovirus du porc. Euthanasiez les cochettes au 90^e jour environ de gestation et examinez les foetus pour rechercher l'infection par le parvovirus porcin démontrée par la présence de virus ou d'anticorps.

L'essai n'est pas valable si :

- moins de 7 cochettes vaccinées et 5 cochettes témoins sont soumises à l'épreuve virulente,
- moins de 90 pour cent des porcelets provenant des cochettes témoins sont infectés,
- le nombre moyen de porcelets par portée chez les truies vaccinées est inférieur à 6.

Le vaccin satisfait à l'essai si au minimum 80 pour cent du nombre total et cumulé des porcelets provenant des cochettes vaccinées sont protégés contre l'infection.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. Une recherche de virus vivant résiduel est effectuée sur chaque lot d'antigène immédiatement après l'inactivation. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 100 doses de vaccin. La récolte en vrac est inoculée à des cellules non confluantes appropriées. Après incubation pendant 7 jours, une subculture est effectuée après traitement des cellules à la trypsine. Après 7 autres jours d'incubation, les cultures sont soumises à un examen d'immunofluorescence pour rechercher les parvovirus vivants résiduels. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Utilisez au minimum 5 cobayes âgés de 5-7 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le parvovirus porcin ou contre une fraction du virus. Administrez à chaque cobaye par voie sous-cutanée 1/4 du volume de la dose indiquée. Prélevez des échantillons de sang après la période nécessaire pour la production maximale d'anticorps. Effectuez sur le sérum une recherche d'anticorps spécifiques par un essai d'inhibition de l'hémagglutination ou par d'autres essais appropriés. Le vaccin satisfait à l'essai si la teneur en anticorps n'est pas inférieure à celle d'un lot de vaccin ayant auparavant satisfait à l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Utilisez une quantité du vaccin correspondant à 10 doses. Si le vaccin contient un adjuvant huileux, cassez l'émulsion et séparez les 2 phases. Si le vaccin contient un adjuvant minéral, procédez à une élution afin de libérer le virus. Concentrez la suspension virale 100 fois par ultrafiltration ou par ultracentrifugation. Ces procédés ne doivent induire ni inactivation du virus ni aucune autre forme d'interférence dans la détection des virus vivants. Effectuez un essai de virus vivant résiduel dans des cellules non confluentes appropriées. Après incubation pendant 7 jours, effectuez une subculture après traitement des cellules à la trypsine. Après 7 autres jours d'incubation, soumettez les cultures à un examen d'immunofluorescence pour rechercher les parvovirus

vivants résiduels. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai du pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

07/2020:0870



VACCIN INACTIVÉ DE LA PSEUDOPESTE AVIAIRE (MALADIE DE NEWCASTLE)

Vaccinum pseudopestis aviariae inactivatum

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) (appelé également vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 1 dans le cas de vaccins destinés à certaines espèces) est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie de Newcastle (paramyxovirus aviaire 1), inactivé en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des oiseaux contre la maladie de Newcastle.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires. La récolte de virus est inactivée. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages sains (5.2.13).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis de chacune des espèces et catégories d'oiseaux auxquelles il est destiné. Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et sur chacune des espèces aviaires auxquelles le vaccin est destiné. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des oiseaux âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 oiseaux de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Pour chaque essai effectué sur des oiseaux âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 oiseaux de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. S'il s'agit de poulets, ils proviennent d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2). S'il s'agit d'espèces autres que le poulet, les oiseaux n'ont pas été vaccinés et sont exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la pseudopeste aviaire. Administrez une dose de vaccin à chaque oiseau, par une voie et une méthode qui seront recommandées. Observez les oiseaux au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours après la dernière administration du vaccin.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des oiseaux âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les oiseaux âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des oiseaux ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées. Le vaccin administré à chaque oiseau a une activité minimale.

L'essai des vaccins destinés au poulet (section 2-3-2-1) convient à la mise en évidence du pouvoir immunogène chez le poulet. L'essai des vaccins destinés à des espèces autres que le poulet (section 2-3-2-2) convient à la mise en évidence du pouvoir immunogène chez d'autres espèces d'oiseaux, notamment le pigeon ou le dindon.

2-3-2-1. Vaccins destinés au poulet. Utilisez au moins 70 poulets âgés de 21-28 jours, de la même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Constituez en vue de la vaccination au moins 3 groupes, d'au moins 20 poulets chacun. Choisissez un nombre de volumes différents de vaccin correspondant au nombre de groupes : par exemple, des volumes équivalant à 1/25, 1/50 et 1/100 d'une dose. Attribuez un volume différent à chaque groupe. Administrez à chaque poulet par voie intramusculaire le volume de vaccin attribué à son groupe. Gardez au minimum 10 poulets comme témoins. Après 17-21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en injectant par voie intramusculaire 6 log₁₀ DL₅₀ (embryon) du paramyxovirus aviaire 1, souche Herts (Weybridge 33/56). Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. A la fin de la période d'observation, calculez la DP₅₀ par les méthodes statistiques habituelles à partir du nombre de poulets qui, dans chaque groupe vacciné, survivent sans présenter de signes de la maladie de Newcastle pendant 21 jours.

L'essai n'est valable que si tous les animaux témoins meurent dans les 6 jours suivant l'épreuve.

Le vaccin satisfait à l'essai si la dose minimale indiquée sur l'étiquette correspond à au minimum 50 DP₅₀ et si la limite inférieure de confiance n'est pas inférieure à 35 DP₅₀ par dose. Si la limite inférieure de confiance est inférieure à 35 DP₅₀ par dose, répétez l'essai ; le vaccin doit s'avérer contenir au minimum 50 DP₅₀ dans l'essai répété.

2-3-2-2. Vaccins destinés à des espèces autres que le poulet. Utilisez au moins 30 oiseaux de l'espèce cible, de la même origine et du même âge, exempts d'anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 1. Vaccinez, selon les indications d'emploi, au moins 20 oiseaux. Gardez au moins 10 oiseaux comme témoins. Après 4 semaines, soumettez tous les oiseaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie intramusculaire une quantité suffisante de paramyxovirus aviaire 1 virulent. L'essai n'est pas valable si le sérum des oiseaux vaccinés ou des témoins prélevé au moment de la vaccination présente des anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 1, ni si le sérum des témoins prélevé au moment de l'épreuve virulente présente de tels anticorps.

L'essai n'est pas valable si moins de 70 pour cent des témoins meurent ou présentent des signes marqués de la maladie de Newcastle.

Le vaccin satisfait à l'essai si 90 pour cent des oiseaux vaccinés survivent sans présenter de signes marqués d'infection par le paramyxovirus aviaire 1.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. L'essai est effectué sur oeufs embryonnés ou sur cultures cellulaires appropriées (5.2.4), en choisissant le système le plus sensible pour la souche de virus vaccinal. La quantité de virus inactif utilisée dans cet essai correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. Les essais suivants peuvent être effectués. Dans la mesure du possible, effectuez l'essai de la teneur en antigène (section 2-4-2-1) en même temps que l'essai de l'adjuvant (section 2-4-2-2).

Vaccins destinés au poulet. L'essai de la teneur en antigène (section 2-4-2-1) associé à l'essai de l'adjuvant (section 2-4-2-2) peuvent être effectués ; si la nature du vaccin ne permet pas d'obtenir des résultats valables avec ces essais, ou si le vaccin n'y est pas conforme, l'essai du titrage sérologique (section 2-4-2-3) peut être effectué. Si le vaccin n'est pas conforme à ce dernier essai, l'essai des vaccins destinés au poulet (section 2-3-2-1) peut être effectué. Un essai comportant des groupes de moins de 20 animaux et une période d'observation après l'épreuve plus courte peut être utilisé s'il a été démontré que ceci constitue un essai d'activité valable.

Vaccins destinés à des espèces autres que le poulet. Effectuez un essai approprié après l'établissement d'une corrélation satisfaisante avec l'essai des vaccins destinés à des espèces autres que le poulet (section 2-3-2-2), les critères d'acceptation étant fixés par rapport à un lot qui a donné des résultats satisfaisants dans ce dernier essai. Un essai chez des poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) consistant en une mesure de la réponse sérologique à des doses croissantes du vaccin peut être utilisé ; l'administration de 1/25, 1/50 et 1/100 d'une dose et le prélèvement de sérum 17-21 jours plus tard peuvent convenir. Par ailleurs, l'essai de la teneur en antigène (section 2-4-2-1) associé à l'essai de l'adjuvant (section 2-4-2-2) peuvent être effectués s'il a été démontré qu'ils garantissent un essai d'activité valable.

2-4-2-1. Teneur en antigène. La teneur relative en antigène est déterminée en comparant la teneur en antigènes hémagglutinine-neuraminidase par dose de vaccin avec celle d'une préparation de référence d'antigènes hémagglutinine-neuraminidase, au moyen d'un immunotitrage à enzyme conjuguée (2.7.1). Pour cette comparaison, l'antigène de référence du virus de la maladie de Newcastle PBR, l'antigène témoin du virus de la maladie de Newcastle PBR, l'anticorps de capture du virus de la maladie de Newcastle PBR et l'anticorps conjugué de détection du virus de la maladie de Newcastle PBR sont appropriés. Avant estimation, l'antigène peut être extrait à partir de l'émulsion en utilisant du myristate d'isoprényle R ou une autre méthode appropriée. Le vaccin satisfait à l'essai si la teneur estimée en antigène n'est pas significativement inférieure à celle obtenue avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'essai du pouvoir immunogène (section 2-3-2).

2-4-2-2. Adjuvant. Si le titrage immunochimique (section 2-4-2-1) est réalisé et si le vaccin contient un adjuvant, celui-ci est contrôlé à l'aide de méthodes physiques et chimiques appropriées. Pour les vaccins à adjuvant huileux, l'adjuvant est soumis aux contrôles décrits dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062). L'essai de teneur en antigène ne peut pas être utilisé en tant qu'essai d'activité du lot si l'adjuvant ne peut pas être caractérisé de manière convenable.

2-4-2-3. Titrage sérologique. Utilisez au moins 15 poulets âgés de 21-28 jours, de la même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez à au moins 10 poulets par voie intramusculaire un volume de vaccin correspondant à 1/50 d'une dose. Gardez au moins 5 poulets comme témoins. Après 17-21 jours, prélevez des échantillons de sérum sur chaque poulet. Mesurez les taux en anticorps des sérum par l'essai d'inhibition de l'hémagglutination (HI) décrit ci-après ou par une technique équivalente qui utilise le même nombre d'unités hémagglutinantes et la même quantité d'érythrocytes.

07/2020:1953



L'essai doit comporter des sérums témoins négatif et positif, le témoin positif ayant un titre HI de $5,0 \log_2$ à $6,0 \log_2$. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre HI moyen du groupe vacciné est égal ou supérieur à $4,0 \log_2$ et celui du groupe non vacciné est de $2,0 \log_2$ ou moins. Si les titres HI ne satisfont pas à ces critères, effectuez l'essai des vaccins destinés au poulet (section 2-3-2-1).

Inhibition de l'hémagglutination. Inactivez les sérums à examiner par chauffage à 56°C pendant 30 min. Placez 25 μL de sérum inactivé dans la première rangée de cupules d'une plaque de microtitrage et 25 μL de solution tamponnée de chlorure de sodium R à 9 g/L à pH 7,2-7,4 dans les autres cupules. Préparez sur la plaque une série de dilutions de raison 2 du sérum. Dans chacune des cupules, ajoutez 25 μL d'une suspension contenant 4 unités hémagglutinantes du virus inactivé de la maladie de Newcastle. Faites incuber la plaque à 4°C pendant 1 h. Ajoutez 25 μL d'une suspension à 1 pour cent V/V d'érythrocytes, prélevés sur des poulets âgés de 3-4 semaines et n'ayant pas d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Newcastle. Faites incuber la plaque à 4°C pendant 1 h. Le titre HI est égal à la dilution la plus élevée qui produit une inhibition complète.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

La recherche du virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation du virus de la maladie de Newcastle.

Utilisez 10 oeufs de poule embryonnés, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) (oeufs EOPS), âgés de 9-11 jours. Injectez les 2/5 d'une dose de vaccin dans la cavité allantoïdienne de chaque oeuf et faites incuber. Observez les oeufs pendant 6 jours et recueillez séparément le liquide allantoïdien des oeufs contenant des embryons vivants et celui des oeufs contenant des embryons morts, à l'exclusion de ceux qui meurent dans les 24 h suivant l'injection. Effectuez sur les embryons qui meurent dans les 24 h une recherche du virus de la maladie de Newcastle ; le vaccin ne satisfait pas à l'essai si la présence du virus de la maladie de Newcastle est confirmée.

Dans la cavité allantoïdienne de 10 oeufs EOPS âgés de 9-11 jours, injectez 0,2 mL du liquide allantoïdien recueilli sur les embryons vivants et dans 10 oeufs semblables, 0,2 mL du liquide recueilli sur des embryons morts. Incubez-les pendant 5-6 jours. Effectuez une recherche d'hémagglutinines dans le liquide allantoïdien de chaque oeuf en utilisant des érythrocytes de poulet.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe d'activité hémagglutinante n'est observé et si au maximum 20 pour cent des embryons meurent pendant l'essai. Si plus de 20 pour cent des embryons meurent à l'une des étapes de l'essai, répétez cette étape ; le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe d'activité hémagglutinante n'est alors observé et si au maximum 20 pour cent des embryons meurent à cette étape.

Des antibiotiques peuvent être utilisés dans l'essai pour empêcher toute infection bactérienne.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

VACCIN INACTIVÉ DES DIARRHÉES À CORONAVIRUS DES VEAUX

Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli coronaviro illatae

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux est une préparation d'une ou de plusieurs souches appropriées de coronavirus bovin, inactivées en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des vaches pour la protection passive de leur progéniture contre les diarrhées à coronavirus bovin dans les premières semaines de la vie.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Chaque virus vaccinal est multiplié séparément en cultures cellulaires. Après culture, les suspensions virales de chaque virus vaccinal sont récoltées séparément et inactivées par une méthode qui évite de détruire le pouvoir immunogène. Les suspensions virales peuvent être purifiées et concentrées. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des vaches gestantes auxquelles il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité chez la vache gestante. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des vaches gestantes n'ayant pas été vaccinées contre le coronavirus bovin. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 vaches par groupe au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma recommandé. Administrez à chaque vache 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après un intervalle d'au moins 14 jours. Après chaque injection, relevez la température corporelle de chaque vache gestante le jour de la vaccination ainsi que les 4 jours suivants. Observez les vaches gestantes au moins une fois par jour jusqu'à la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des vaches gestantes ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées. Le vaccin administré à chaque vache a une activité minimale.

Utilisez au moins 15 vaches gestantes de préférence exemptes d'anticorps dirigés contre le coronavirus bovin. A défaut, utilisez des vaches qui : n'ont pas été vaccinées contre le coronavirus bovin ; proviennent d'un élevage où il n'y a pas d'historique d'infection récente par le coronavirus bovin et

ont un taux faible d'anticorps dirigés contre le coronavirus bovin, les taux étant comparables pour toutes les vaches. Administrez le vaccin à au moins 10 vaches gestantes selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. A partir de la mise bas, prélevez le colostrum puis le lait de chaque vache et conservez-le dans des conditions appropriées. Le pouvoir protecteur de chaque colostrum est éprouvé individuellement sur des veaux obtenus de vaches saines, si nécessaire par césarienne, et maintenus dans des conditions ne les exposant pas à une contamination par le coronavirus bovin. Administrez du colostrum puis du lait à chaque veau toutes les 6 h ou selon le schéma qui sera recommandé. 5-7 jours après la naissance, soumettez tous les veaux à une épreuve virulente en leur administrant *per os* une quantité suffisante d'une forme virulente du coronavirus bovin. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant 7 jours. Notez l'incidence et la sévérité de la diarrhée ainsi que la durée et la quantité d'excrétion virale.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il y a une réduction significative de la diarrhée et de l'excrétion virale chez les veaux qui ont reçu le colostrum puis le lait provenant de vaches vaccinées, comparé à ceux qui ont reçu du colostrum puis du lait provenant de vaches témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. La recherche de virus vivant résiduel est effectuée en faisant 2 passages sur le même type de cellules que celui utilisé pour la production du vaccin ou sur d'autres cellules dont la sensibilité aura été démontrée égale ou supérieure. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Pour que l'essai soit valable, il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs groupes dont chacun reçoit une dose différente. Pour chaque dose, effectuez l'essai comme suit. Utilisez au minimum 7 animaux d'une espèce appropriée, exempts d'anticorps spécifiques dirigés contre le coronavirus bovin. Administrez le vaccin à au moins 5 animaux en réalisant 1 seule injection d'une dose appropriée et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Si le schéma recommandé comporte une injection de rappel, un rappel de vaccination peut être fait s'il a été démontré que cela constitue un système d'essai de sensibilité appropriée. A un temps donné, au moins 14 jours après la dernière injection, prélevez du sang de chaque animal et préparez des échantillons de sérum. Utilisez un essai validé approprié pour mesurer le titre en anticorps. Le vaccin satisfait à l'essai si le taux d'anticorps obtenu chez les animaux vaccinés n'est pas significativement inférieur à celui obtenu avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'épreuve décrite sous Activité et il n'y a aucune augmentation significative du titre des anticorps chez les témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Effectuez une recherche de virus vivant résiduel en utilisant 10 doses de vaccin et en faisant 2 passages sur des cultures cellulaires du même type que celles qui ont été utilisées dans la préparation du vaccin ou sur d'autres cultures cellulaires de sensibilité appropriée. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté. Si le vaccin contient un adjuvant qui interfère avec la réalisation de l'essai, séparez si possible l'adjuvant de la phase liquide par une méthode n'induisant ni inactivation du virus ni aucune autre forme d'interférence dans la détection des virus vivants.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le schéma d'administration recommandé du colostrum et du lait, post-partum.

07/2020:1954



VACCIN INACTIVÉ DES DIARRHÉES À ROTAVIRUS DES VEAUX

Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli rotaviro illatae

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux est une préparation d'une ou de plusieurs souches appropriées de rotavirus bovin, inactivées en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des vaches pour la protection passive de leur progéniture contre les diarrhées à rotavirus bovin dans les premières semaines de la vie.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Chaque virus vaccinal est multiplié séparément en cultures cellulaires. Après culture, les suspensions virales de chaque virus vaccinal sont récoltées séparément et inactivées par une méthode qui évite de détruire le pouvoir immunogène. Les suspensions virales peuvent être purifiées et concentrées. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des vaches gestantes auxquelles il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité chez la vache gestante. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des vaches gestantes n'ayant pas été vaccinées

contre le rotavirus bovin. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 vaches par groupe au stade de gestation recommandé ou à plusieurs stades selon le schéma qui sera recommandé. Administrez à chaque vache 1 dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une 2^{de} dose, administrez 1 dose supplémentaire après un intervalle d'au moins 14 jours. Après chaque injection, relevez la température corporelle de chaque vache gestante le jour de la vaccination ainsi que les 4 jours suivants. Observez les vaches gestantes au moins une fois par jour jusqu'à la mise bas.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des vaches gestantes ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin et si aucun effet indésirable n'est observé, ni sur la gestation, ni sur la progéniture.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées. Le vaccin administré à chaque vache a une activité minimale.

Utilisez au moins 15 vaches gestantes de préférence exemptes d'anticorps dirigés contre le rotavirus bovin. A défaut, utilisez des vaches qui : n'ont pas été vaccinées contre le rotavirus bovin ; proviennent d'un élevage où il n'y a pas d'historique d'infection récente par le rotavirus bovin et ont un taux faible d'anticorps dirigés contre le rotavirus bovin, les taux étant comparables pour toutes les vaches. Administrez le vaccin à au moins 10 vaches gestantes selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. A partir de la mise bas, prélevez le colostrum puis le lait de chaque vache et conservez-le dans des conditions appropriées. Le pouvoir protecteur de chaque colostrum est éprouvé individuellement sur des veaux obtenus de vaches saines et qui peuvent être nés par césarienne, et qui sont maintenus dans des conditions ne les exposant pas à une contamination par le rotavirus bovin. Administrez du colostrum puis du lait à chaque veau toutes les 6 h ou selon le schéma qui sera recommandé. 5-7 jours après la naissance, soumettez tous les veaux à une épreuve virulente en leur administrant *per os* une quantité appropriée d'une forme virulente du rotavirus bovin. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant 7 jours. Notez l'incidence et la sévérité de la diarrhée ainsi que la durée et la quantité d'excrétion virale.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il y a une réduction significative de la diarrhée et de l'excrétion virale chez les veaux qui ont reçu le colostrum puis le lait provenant de vaches vaccinées, comparé à ceux qui ont reçu du colostrum puis du lait provenant de vaches témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. La recherche de virus vivant résiduel est effectuée en faisant 2 passages sur le même type de cellules que celui utilisé pour la production du vaccin ou sur d'autres cellules dont la sensibilité aura été démontrée égale ou supérieure. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 100 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité. L'essai suivant peut être effectué.

Pour que l'essai soit valable, il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs groupes dont chacun reçoit une dose différente. Pour chaque dose, effectuez l'essai comme suit. Utilisez au minimum 7 animaux d'une espèce appropriée, exempts d'anticorps dirigés contre le rotavirus bovin. Administrez le

vaccin à au moins 5 animaux en réalisant 1 seule injection d'une dose appropriée et gardez-en 2 autres comme témoins. Si le schéma recommandé comporte une injection de rappel, ce rappel de vaccination peut être fait s'il a été démontré que cela constitue un système d'essai de sensibilité appropriée. A un temps donné, au moins 14 jours après la dernière injection, prélevez du sang de chaque animal et préparez des échantillons de sérum. Utilisez un essai validé approprié pour mesurer le titre en anticorps. Le vaccin satisfait à l'essai si le taux d'anticorps obtenu chez les animaux vaccinés n'est pas significativement inférieur à celui obtenu avec un lot ayant donné des résultats satisfaisants dans l'épreuve décrite sous Activité et il n'y a aucune augmentation significative du titre des anticorps chez les témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Effectuez une recherche de virus vivant résiduel en utilisant 10 doses de vaccin et en faisant 2 passages sur des cultures cellulaires du même type que celles qui ont été utilisées dans la préparation du vaccin ou sur d'autres cultures cellulaires de sensibilité appropriée. Le vaccin satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté. Si le vaccin contient un adjuvant qui interfère avec la réalisation de l'essai, séparez si possible l'adjuvant de la phase liquide par une méthode n'induisant ni inactivation du virus ni aucune autre forme d'interférence dans la détection des virus vivants.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le schéma d'administration recommandée du colostrum et du lait, post-partum.

07/2020:1392



VACCIN INACTIVÉ DU PARAMYXOVIRUS AVIAIRE 3 POUR LA DINDE

*Vaccinum paramyxoviris 3 aviarii
inactivatum ad meleagrem*

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde est une préparation d'une souche appropriée de paramyxovirus aviaire 3, inactivé en maintenant des propriétés immunogènes appropriées. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à la protection des dindes contre la chute de ponte et la diminution de la qualité des oeufs.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est cultivé sur oeufs embryonnés ou sur des cultures cellulaires. Des adjuvants peuvent être ajoutés au vaccin.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs embryonnés, ils proviennent d'un élevage sain (5.2.13).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION DU VACCIN

Il doit être démontré que le vaccin est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis de chacune des catégories de dindes auxquelles il est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-2) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez un lot de vaccin dont l'activité est au moins égale à l'activité maximale susceptible d'être atteinte dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 dindes ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, qui n'ont pas été vaccinées et sont exemptes d'anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 3. Administrez à chaque dinde, par une voie et une méthode qui seront recommandées, une dose de vaccin. Si le schéma de vaccination qui sera recommandé comprend l'administration d'une seconde dose, administrez une dose à chaque dinde après au moins 14 jours. Observez les dindes au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours après la dernière administration du vaccin.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le vaccin satisfait à l'essai si aucune des dindes ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des dindes de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Le vaccin administré à chaque dinde a une activité minimale.

Utilisez 2 groupes chacun d'au moins 20 dindes de la même origine et du même âge, exempts d'anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 3. Vaccinez un des groupes selon les instructions qui seront indiquées sur l'étiquette et gardez l'autre groupe comme témoins non vaccinés.

L'essai n'est pas valable si le sérum des vaccinés ou des témoins prélevé au moment de la première vaccination présente des anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 3, ni si le sérum des témoins prélevé au moment de l'épreuve virulente présente ces anticorps.

Au moment du pic de ponte, éprouvez les 2 groupes par voie oculonasale avec une quantité suffisante d'une souche virulente de paramyxovirus aviaire 3. Pendant les 6 semaines au minimum suivant l'épreuve virulente, notez le nombre d'oeufs pondus par semaine et par groupe, en distinguant entre oeufs normaux et anormaux. Le vaccin satisfait à l'essai si la quantité et la qualité des oeufs dans le groupe vacciné sont améliorées de manière significative par rapport aux témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Virus vivant résiduel. La recherche de virus vivant résiduel est effectuée sur oeufs embryonnés ou sur cultures cellulaires appropriées (5.2.4), en choisissant le système le plus sensible pour la souche de virus vaccinal. La quantité de récolte virale inactivée utilisée dans cet essai correspond à au moins 10 doses de vaccin. La récolte virale inactivée satisfait à l'essai si aucun virus vivant n'est détecté.

2-4-2. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-4) sur chaque lot de vaccin s'il a été réalisé en utilisant un lot de vaccin ayant une activité minimale. Lorsque cet essai n'est pas effectué, un autre essai validé

approprié est effectué, les critères étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin contient l'antigène ou les antigènes indiqués sous Définition.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Virus vivant résiduel. Cet essai peut ne pas être effectué pour la libération des lots, comme indiqué dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

La recherche de virus vivant résiduel est effectuée pour confirmer l'inactivation du paramyxovirus aviaire 3.

Utilisez 10 oeufs de poule embryonnés, provenant d'un élevage exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2), âgés de 9-11 jours. Injectez les 2/5 d'une dose de vaccin dans la cavité allantoïdienne de chaque oeuf et faites incuber. Observez les oeufs pendant 6 jours et recueillez séparément le liquide allantoïdien des oeufs contenant des embryons vivants et celui des oeufs contenant des embryons morts, à l'exclusion de ceux qui meurent dans les 24 h suivant l'injection. Effectuez sur les embryons qui meurent dans les 24 h une recherche du paramyxovirus aviaire 3.

Le vaccin ne satisfait pas à l'essai si la présence du paramyxovirus aviaire 3 est confirmée.

Dans la cavité allantoïdienne d'au moins 10 oeufs de poule provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) âgés de 9-11 jours, injectez 0,2 mL du liquide allantoïdien recueilli sur les embryons vivants et dans 10 oeufs semblables, 0,2 mL du liquide recueilli sur les embryons morts et placez-les en incubation pendant 5-6 jours. Effectuez une recherche d'hémagglutinines dans le liquide allantoïdien de chaque oeuf en utilisant des érythrocytes de poulet.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe d'activité hémagglutinante n'est observé et si moins de 20 pour cent des embryons meurent à l'une des étapes de l'essai. Si plus de 20 pour cent des embryons meurent à l'une des étapes de l'essai, répétez cette étape ; le vaccin satisfait à l'essai si aucun signe d'activité hémagglutinante n'est alors observé et si moins de 20 pour cent des embryons meurent à cette étape.

Des antibiotiques peuvent être utilisés dans l'essai pour empêcher toute infection bactérienne.

3-4. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

07/2020:0442



VACCIN VIVANT DE LA BRONCHITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire est une préparation d'une ou plusieurs souches appropriées de différents types du virus de la bronchite infectieuse aviaire. La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets contre la maladie respiratoire due au virus de la bronchite infectieuse aviaire.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité

2-3-1-1. Innocuité pour le tractus respiratoire et les reins.

Effectuez l'essai sur des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténue qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

Utilisez au minimum 15 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez par voie oculonasale à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Au 5^e, 7^e et 10^e jour suivant l'administration du virus, euthanasiez au moins 5 poulets. Prélevez des échantillons de la trachée et des reins. Préparez les échantillons de reins pour un examen histologique. Retirez les trachées et préparez des coupes transversales de la partie supérieure (3), moyenne (4) et inférieure (3) de la trachée de chaque poulet. Examinez tous les explants trachéaux par microscopie sous faible grossissement, dès que possible et au plus tard 2 h après le prélèvement, pour observer l'activité ciliaire. Notez la ciliostase sur une échelle allant de 0 (activité ciliaire de 100 pour cent) à 4 (aucune activité, ciliostase complète) ; calculez la notation moyenne de la ciliostase (le maximum par trachée étant de 40) pour les 5 poulets sacrifiés au 5^e, 7^e et 10^e jour.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets meurent de causes non attribuables au virus vaccinal.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- aucun des poulets ne présente de signes cliniques notables de la bronchite infectieuse aviaire ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal,
- les lésions inflammatoires éventuellement observées lors de l'examen histologique des reins sont tout au plus modérées.

Une analyse de risque/bénéfice est réalisée en tenant compte des notations moyennes de la ciliostase obtenues par rapport aux bénéfices attendus de l'utilisation du vaccin.

2-3-1-2. Innocuité vis-à-vis de l'appareil reproducteur. Si les indications d'emploi sont telles que le vaccin peut être utilisé chez des femelles âgées de moins de 3 semaines et qui seront ensuite conservées jusqu'à la maturité sexuelle, il doit être démontré qu'il n'y a pas d'effet indésirable sur le développement de l'appareil reproducteur lorsque le vaccin est administré à des poulets de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination.

L'essai suivant peut être effectué. Utilisez au moins 40 poules femelles qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et qui proviennent d'un élevage EOPS (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins

atténue qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Administrez à chaque poulet par une voie qui sera recommandée une quantité de virus vaccinal équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Au moins 10 semaines après l'administration du virus vaccinal, euthanasiez les poulets et procédez à un examen macroscopique des oviductes. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si des anomalies sont présentes dans au maximum 5 pour cent des cas lors de l'examen macroscopique.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets âgés de 2 semaines et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par instillation oculaire, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après 2-4 jours, préparez une suspension de la muqueuse trachéale de chaque poulet. Mélangez ces suspensions et administrez par instillation oculaire 0,05 mL du mélange à chaque poulet du groupe suivant. Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets. Effectuez l'essai d'innocuité pour le tractus respiratoire et les reins (section 2-3-1-1) et dans les cas appropriés, l'essai d'innocuité vis-à-vis de l'appareil reproducteur (section 2-3-1-2) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Le pouvoir immunogène de chaque souche de virus constituant le vaccin doit être démontré. Effectuez un essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténue qui sera présent dans un lot de vaccin.

L'un des essais ou les 2 essais ci-dessous peuvent être utilisés pour démontrer le pouvoir immunogène.

2-3-3-1. Activité ciliaire d'explants trachéaux. Utilisez au moins 25 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces poulets et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par instillation oculaire une quantité suffisante d'une souche virulente du virus de la bronchite infectieuse aviaire du même type que celui à examiner. Euthanasiez tous les poulets 4-7 jours après l'épreuve et préparez des coupes transversales de la partie supérieure (3), moyenne (4) et inférieure (3) de la trachée de chaque poulet. Examinez tous les explants trachéaux par microscopie sous faible grossissement, dès que possible et au plus tard 2 h après le prélèvement, pour observer l'activité ciliaire. Pour une section trachéale donnée, l'activité ciliaire est considérée normale si au moins 50 pour cent des anneaux internes présentent des mouvements ciliaires vigoureux. Un poulet n'est pas considéré atteint si au minimum 9 anneaux sur 10 présentent une activité ciliaire normale.

L'essai n'est pas valable si :

- moins de 80 pour cent des témoins présentent un arrêt ou un extrême affaiblissement de l'activité ciliaire,
- et/ou dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si au moins 80 pour cent des poulets vaccinés présentent une activité ciliaire normale.

2-3-3-2. Réisolement du virus à partir de prélèvements trachéaux. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces poulets et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par instillation oculaire une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la bronchite infectieuse aviaire du même type que celui à examiner. Euthanasiez tous les poulets 4-7 jours après l'épreuve et préparez pour chacun d'eux une suspension de prélèvements de la muqueuse trachéale obtenus par écouvillonnage de la trachée. Inoculez 0,2 mL de chaque suspension dans la cavité allantoïdienne de 5 oeufs de poule embryonnés, âgés de 9-11 jours, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Placez les oeufs en incubation pendant 6-8 jours à compter de l'inoculation. Les oeufs ne contenant pas d'embryon vivant après 1 jour d'incubation sont éliminés et considérés comme morts non spécifiques. Notez les autres morts d'embryons puis, après les 6-8 jours d'incubation, examinez chacun des oeufs contenant encore un embryon vivant pour rechercher les lésions caractéristiques de la bronchite infectieuse aviaire. Procédez ainsi à 3 passages successifs. Si 1 des embryons d'une série d'oeufs meurt ou présente des lésions caractéristiques, l'inoculum est considéré comme vecteur du virus de la bronchite infectieuse aviaire. L'examen d'une série d'oeufs est considéré comme définitivement négatif si aucun des inoculums concernés n'est vecteur.

L'essai n'est pas valable si :

- le virus d'épreuve est réisolé chez moins de 80 pour cent des poulets témoins,
- et/ou dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin,
- et/ou plus de 1 oeuf d'un groupe est éliminé en raison d'une mort non spécifique de l'embryon.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si le virus d'épreuve est réisolé chez au maximum 20 pour cent des poulets vaccinés.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification

3-1-1. Vaccins contenant un seul type viral. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum spécifique du type du virus de la bronchite infectieuse aviaire, il n'est plus en mesure d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-1-2. Vaccins contenant plusieurs types viraux. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à des immunosérum spécifiques de tous les types viraux présents à l'exception de celui à identifier, il est toujours en mesure d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé, mais perd ce pouvoir infectieux après addition au mélange d'un immunosérum spécifique du type viral à identifier.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs embryonnés, qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Si le vaccin contient plusieurs types viraux, titrez séparément chacun d'eux après avoir neutralisé les autres avec des immunosérum monospécifiques. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en chaque virus vaccinal dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'un des essais prescrits sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0587



VACCIN VIVANT DE LA BURSITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum bursitidis infectivae aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire (vaccin vivant de la maladie de Gumboro) est une préparation d'une souche appropriée du virus de la bursite infectieuse type 1. La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets ; elle s'applique aux vaccins contenant des souches de faible virulence mais pas à ceux contenant des souches de virulence plus élevée qui peuvent être nécessaires pour la prophylaxie dans certaines conditions épidémiologiques.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Lésions de la bourse de Fabricius (section 2-3-2), Immunodépression (section 2-3-3), Augmentation de la virulence (section 2-3-4) et Pouvoir immunogène (section 2-3-5) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 poulets. Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 poulets. Administrez à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les poulets âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Lésions de la bourse de Fabricius. Effectuez l'essai sur des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité. Utilisez le virus au niveau de passage le moins atténué qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Utilisez au minimum 20 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez à chacun d'eux une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Après 7, 14, 21 et 28 jours à compter de l'administration du virus vaccinal, euthanasiez chaque fois 5 poulets au moins et préparez pour chacun 1 coupe de la bourse de Fabricius du diamètre le plus large. Procédez à un examen histologique de la coupe pour évaluer le degré de lésion selon l'échelle suivante.

- 0 Absence de lésions, bourse normale.
- 1 1 pour cent à 25 pour cent des follicules présentent une déplétion lymphocytaire (avec moins de 50 pour cent de déplétion au niveau des follicules affectés). Un afflux de cellules hétérophiles est observé au niveau des lésions.
- 2 26 pour cent à 50 pour cent des follicules présentent une déplétion lymphocytaire presque totale (avec plus de 75 pour cent de déplétion au niveau des follicules affectés). Les follicules affectés présentent des lésions de nécrose et un afflux important de cellules hétérophiles peut être observé.

- 3 51 pour cent à 75 pour cent des follicules présentent une déplétion lymphocytaire presque totale. Les follicules affectés présentent des lésions de nécrose et un afflux important de cellules hétérophiles est observé.
- 4 76 pour cent à 100 pour cent des follicules présentent une déplétion lymphocytaire presque totale. Une hyperplasie et des structures kystiques sont observées. Les follicules affectés présentent des lésions de nécrose et un afflux important de cellules hétérophiles est observé.
- 5 100 pour cent des follicules présentent une déplétion lymphocytaire presque totale. La structure folliculaire est totalement détruite. L'épithélium est épais et plissé. Le tissu de la bourse présente une dégénérescence fibreuse.

Calculez la note moyenne pour chaque groupe de poulets. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- aucun des poulets ne présente de signes cliniques notables de la bursite infectieuse aviaire ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal,
- dans les 21 jours suivant l'administration du virus vaccinal, la note moyenne de lésions de la bourse est inférieure ou égale à 2,0 et dans les 28 jours suivant l'administration, la note moyenne de lésions de la bourse est inférieure ou égale à 0,6,
- dans les 21 jours suivant l'administration, il se produit une recolonisation notable de la bourse par les lymphocytes.

2-3-3. Immunodépression. Effectuez les essais sur des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité. Utilisez le virus au niveau de passage le moins atténué qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Utilisez au minimum 30 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Répartissez-les au hasard en 3 groupes d'au minimum 10 animaux et maintenez les groupes séparés. Administrez à chaque poulet de l'un des groupes, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Après le nombre de jours pour lequel, d'après les résultats de l'essai des lésions de la bourse de Fabricius (section 2-3-2), le degré de lésions de la bourse est supposé être à son maximum, administrez par instillation oculaire, à chacun des poulets du groupe vacciné et d'un autre des 3 groupes, 1 dose du vaccin vivant de la pseudopeste aviaire de la souche Hitchner B1. Attendez 14 jours, puis déterminez la réponse sérologique de chacun des poulets des 2 groupes au virus de la pseudopeste aviaire. Soumettez les poulets des 3 groupes à une épreuve virulente en leur administrant par voie intramusculaire au minimum 10^5 DIO₅₀ d'une forme virulente du virus de la pseudopeste aviaire. Comparez le degré de protection respectivement atteint, vis-à-vis de la pseudopeste aviaire, dans les 2 groupes vaccinés avec la souche Hitchner B1 et dans le groupe témoin.

L'essai n'est pas valable si 1 ou plusieurs des poulets non vaccinés ont survécu après 7 jours à compter de l'épreuve. Le degré d'immunosuppression est estimé par comparaison des réponses sérologiques et des taux de protection entre les 2 groupes vaccinés avec la souche Hitchner B1.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il n'y a pas de différence significative entre ces 2 groupes.

2-3-4. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés

du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez par instillation oculaire à chaque poulet du 1^{er} groupe une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après 3-4 jours, préparez une suspension à partir de la bourse de Fabricius de chaque poulet. Mélangez ces suspensions et administrez par instillation oculaire 0,05 mL du mélange à chaque poulet d'un autre groupe. Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets.

Effectuez l'essai des lésions de la bourse de Fabricius (section 2-3-2) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-5. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces poulets et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 14 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par instillation oculaire une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la bursite infectieuse aviaire. Observez tous les poulets au moins 1 fois par jour pendant 10 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts dus à la bursite infectieuse aviaire et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de la bursite infectieuse aviaire. A la fin de la période d'observation, euthanasiez tous les poulets survivants et procédez à un examen histologique pour rechercher des lésions de la bourse de Fabricius.

L'essai n'est pas valable si une ou plusieurs des situations suivantes se présentent :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 50 pour cent des poulets témoins présentent des signes caractéristiques de la bursite infectieuse aviaire,
- un ou plusieurs des poulets témoins qui ont survécu à l'épreuve ne présentent pas de lésions de degré 3 de la bourse de Fabricius,
- dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des poulets vaccinés survivent sans présenter de signes cliniques notables de la bursite infectieuse aviaire ni de lésions de degré 3 de la bourse de Fabricius.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de la bursite infectieuse aviaire type 1, il n'est plus en mesure

d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs embryonnés, qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-5) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1102



VACCIN VIVANT DE LA CALICIVIROSE DU CHAT

Vaccinum calicivirosis felinae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la calicivirose du chat est une préparation d'une ou de plusieurs souches appropriées du calicivirus du chat. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chats contre la calicivirose du chat.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chats auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 chats de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre le calicivirus du chat. Administrez à chaque chat une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chats au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chat ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des chats exempts d'anticorps dirigés contre le calicivirus du chat. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chat du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 5 jours, prélevez le mucus nasal, les amygdales et la trachée de chaque chat. Mélangez-les, broyez-les dans 10 mL de solution saline tamponnée puis laissez décanter. Administrez par voie intranasale le surnageant à chacun des chats du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 chats.

Si le 5^e groupe de chats ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 chats auquel a été administré le matériel utilisé pour le premier passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chats et d'une répétition du passage sur 10 chats.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des souches incorporées dans le vaccin, pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chat n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 20 chats, âgés de 8-12 semaines, exempts d'anticorps dirigés contre le calicivirus du chat. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 chats, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 4 semaines, soumettez tous les chats à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du calivirus du chat. Observez les chats au moins une fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Effectuez un lavage nasal chaque jour entre le 2^e et le 14^e jour afin

de déterminer l'excrétion du virus. Relevez la température quotidiennement ainsi que les signes cliniques selon la grille de notation ci-dessous.

L'essai n'est pas valable si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 80 pour cent des chats témoins présentent des signes notables de la calicivirose du chat (fièvre, ulcères buccaux, troubles respiratoires).

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, la notation des chats vaccinés est inférieure de façon significative à celle des témoins.

Signes observés	Notation
Mort	10
Etat dépressif	2
Température $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	1
Température $\leq 37^{\circ}\text{C}$	2
Ulcères (oraux ou du nez)	
– petits et peu nombreux	1
– importants et nombreux	3
Ecoulement nasal	
– léger	1
– important	2
Ecoulement oculaire	1
Perte de poids	2
Excrétion virale :	
≤ 4 jours	1
5-7 jours	2
> 7 jours	3

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est neutralisé par 1 ou plusieurs immunosérum monospécifiques, il n'est plus en mesure d'infecter des cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées, à une température qui favorise la multiplication du virus. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.



07/2020:2326

composition vaccinale (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-4) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

VACCIN VIVANT DE LA COCCIDIOSE POUR LE POULET

Vaccinum coccidiosidis vivum ad pullum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet est une préparation d'oocystes sporulés obtenue à partir d'une ou de plusieurs lignées appropriées d'espèces de parasites coccidiens (espèces du genre *Eimeria*). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Les oocystes sont produits sur des poulets provenant d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2) ou dans des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Les oeufs doivent être désinfectés et/ou incubés dans des conditions validées pour assurer l'inactivation de toute *Eimeria* qui pourrait être sur les coquilles. Les poussins éclos doivent être élevés dans des locaux désinfectés, dans des conditions d'isolement qui assurent l'absence d'infection par *Eimeria*. Les poulets doivent n'avoir pas été traités par des coccidiostatiques. Les oocystes sont recueillis à partir de la fiente ou du contenu du tractus intestinal des poulets infectés pendant la patence. Les oocystes de différentes lignées d'*Eimeria* sont produits séparément. Les oocystes sont isolés, purifiés, désinfectés, sporulés et dénombrés. Le vaccin est produit par mélange en milieu approprié d'un nombre défini d'oocystes sporulés de chaque lignée.

2-2. LOTS DE SEMENCE

2-2-1. Identification. L'identité de chaque semence primaire d'*Eimeria* doit être établie à partir des caractéristiques des coccidies qui en sont issues, en se basant sur une sélection appropriée des caractéristiques suivantes : taille et forme de l'oocyste, localisation des étapes du développement dans l'intestin du poulet, lésions pathognomoniques (*E. tenella*, *E. acervulina*, *E. necatrix*, *E. maxima* et *E. brunetti*) et l'absence de lésions macroscopiques (*E. praecox* et *E. mitis*), taille des schizontes dans la muqueuse intestinale, taille des gamétoctyes dans la muqueuse, différences de mobilité électrophorétique de certaines isoenzymes comme la lactate déshydrogénase et la glucose phosphate isomérase, et par l'utilisation de techniques de biologie moléculaire. Les lignées atténuerées artificiellement peuvent être distinguées des souches parentes en étudiant des paramètres appropriés liés à la méthode d'atténuation.

2-3. CHOIX DE LA COMPOSITION VACCINALE

Seules des lignées coccidiennes qui ont été reconnues conformes aux caractéristiques de pathogénicité résiduelle et d'augmentation de la virulence peuvent être utilisées dans la préparation du vaccin. Ces caractéristiques peuvent être démontrées en utilisant les essais décrits ci-après (sections 2-3-2 et 2-3-3). Il doit être démontré que le vaccin possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels il est destiné. Les essais décrits ci-après sous Essai spécifique d'innocuité de la

2-3-1. Essai spécifique d'innocuité de la composition vaccinale.

Effectuez l'essai avec une préparation contenant des oocystes de chaque espèce au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au minimum 10 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Les poulets doivent être éclos et élevés comme décrit dans la section 2-1 et n'avoir pas été traités par des coccidiostatiques. Utilisez des poulets appartenant à la catégorie présumée être la plus sensible, c'est-à-dire des poulets âgés de 14 jours. Pendant l'essai, placez les poulets dans des conditions appropriées en utilisant des enclos ou des cages avec des planchers pleins pour favoriser une réinfection par les oocystes. Administrez à chacun des poulets, par gavage ou par une autre voie appropriée, une quantité d'oocystes vaccinaux contenant l'équivalent d'au moins 10 fois la quantité maximale d'oocystes de chaque espèce coccidienne susceptible d'être présente dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets vaccinés meurent de causes non attribuables aux oocystes vaccinaux.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun poulet vacciné ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Essai de pathogénicité résiduelle.

Effectuez un essai séparé avec chacune des espèces et lignées coccidiennes qui seront contenues dans le vaccin. Utilisez à chaque fois une préparation contenant des oocystes au passage le moins atténué qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Pour chaque essai, utilisez au moins 20 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Les poulets doivent être éclos et élevés comme décrit dans la section 2-1 et n'avoir pas été traités par des coccidiostatiques. Utilisez des poulets appartenant à la catégorie présumée être la plus sensible, c'est-à-dire des poulets âgés de 14 jours. Pendant l'essai, placez les poulets dans des cages (ou tout autre mode de logement approprié qui prévienne la réinfection et permette la collecte des fientes). Administrez à chaque poulet, par gavage ou par une autre voie appropriée, une quantité d'oocystes vaccinaux contenant l'équivalent d'au moins 10 fois la quantité maximale susceptible d'être présente dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 14 jours. L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets meurent de causes non attribuables aux oocystes vaccinaux. Du 3^e jour au 14^e jour après l'administration, recueillez la fiente et déterminez quotidiennement la production d'oocystes. Entre le 4^e et le 8^e jour, selon la durée de la période de préparation, lorsque les lésions sont présumées être maximales, et au 14^e jour, euthanasiez au moins 9 poulets et recherchez sur le tractus intestinal la présence de lésions spécifiques indicatives d'une infection coccidienne ou, pour les espèces dont il a été établi qu'elles n'induisent pas de lésions macroscopiques (*E. mitis* et *E. praecox*), d'autres signes microscopiques d'infection comme la présence d'oocystes ou d'oocystes en développement dans le contenu intestinal ou sur des prélèvements de la paroi intestinale. En ce qui concerne les espèces pouvant potentiellement produire des changements macroscopiques pathologiques pertinents si elles ne sont pas atténuerées, utilisez la grille de cotation suivante, allant de 0 à 4, pour enregistrer les lésions spécifiques d'une espèce visibles sur l'intestin.

Eimeria acervulina

- 0 Pas de lésion apparente.
- 1 Les lésions, blanches, dispersées, semblables à des plaques et contenant des oocystes en développement, sont confinées au duodénum. Ces lésions sont allongées et orientées transversalement sur les parois de l'intestin, tels les barreaux d'une échelle. Elles peuvent être visibles sur les surfaces séreuses ou muqueuses de l'intestin. Il est possible d'observer jusqu'à 5 lésions au maximum par centimètre carré.
- 2 Les lésions sont beaucoup plus proches les unes des autres, sans être coalescentes. Les lésions peuvent s'étendre postérieurement jusqu'à 20 cm sous le duodénum chez des oiseaux âgés de 3 semaines. Les parois intestinales ne présentent pas d'épaississement. Le contenu du tube digestif est normal.
- 3 Les lésions sont assez nombreuses pour causer une coalescence avec une réduction de la taille des lésions, l'intestin semblant recouvert d'un enduit. La paroi intestinale est épaisse et le contenu de l'intestin est aqueux. Les lésions peuvent s'étendre postérieurement jusqu'au diverticule du sac vitellin.
- 4 La paroi muqueuse est grisâtre et présente des colonies complètement coalescentes. La congestion peut être réduite à de petites pétéchies ou, en cas d'infections extrêmement importantes, la muqueuse entière peut prendre une coloration rouge vif. Les lésions individuelles peuvent ne pas se distinguer dans l'intestin supérieur. Des lésions typiques en barreaux d'échelle apparaissent dans la partie moyenne de l'intestin. La paroi intestinale est très épaisse et l'intestin est rempli d'un exsudat caséux pouvant contenir un grand nombre d'oocystes. La note 4 est attribuée aux oiseaux mourant de coccidiose.

Eimeria brunetti

- 0 Pas de lésion apparente.
- 1 Pas de lésion apparente. En l'absence de lésions distinctes, la présence de parasites peut ne pas être décelée s'il n'est pas effectué d'examen microscopique des biopsies des zones suspectes.
- 2 La paroi intestinale peut apparaître grisée. La portion inférieure peut être épaisse et des mouchetures d'une matière rose issue de l'intestin sont observées.
- 3 La paroi intestinale est épaisse et un exsudat catarrhal teinté de sang est présent. Des stries transversales rouges peuvent être présentes dans le rectum inférieur et des lésions sont visibles dans les amygdales caecales. De plus, cette dernière zone peut présenter des bouchons muqueux mous.
- 4 Une importante nécrose de coagulation de la surface muqueuse de l'intestin inférieur peut être présente. Chez certains oiseaux, une membrane nécrotique sèche peut tapisser l'intestin et des dépôts caséux peuvent obturer les caecums. Les lésions peuvent s'étendre à l'intestin moyen ou supérieur. La note 4 est attribuée aux oiseaux mourant de coccidiose.

Eimeria maxima

- 0 Pas de lésion apparente.
- 1 Des petites pétéchies rouges peuvent apparaître sur la surface séreuse de l'intestin moyen. Il n'est pas observé de ballonnement ni d'épaississement de l'intestin, mais des petites quantités de mucus orangé peuvent être présentes.
- 2 La surface séreuse peut être tachetée de nombreuses pétéchies rouges. L'intestin peut être rempli de mucus orangé, mais le ballonnement de l'intestin est léger ou inexistant. Un épaississement de la paroi est observé.
- 3 La paroi intestinale est ballonnée et épaisse. La surface muqueuse est rugueuse. Le contenu de l'intestin est composé de mucus et de caillots sanguins formant des petits points.
- 4 La paroi intestinale peut être ballonnée sur la majeure partie de sa longueur. Elle contient de nombreux caillots sanguins et des erythrocytes digérés qui lui donnent une coloration caractéristique et une odeur putride. La paroi est très épaisse. La note 4 est attribuée aux oiseaux mourant de coccidiose.

Eimeria necatrix

- 0 Pas de lésion apparente.
- 1 Des petites pétéchies dispersées et des points blancs sont aisément visibles sur la surface séreuse. Peu ou pas de lésions apparentes sur la surface muqueuse sont observées.
- 2 De nombreuses pétéchies sont observées sur la surface séreuse. Un léger ballonnement confiné à la région de l'intestin moyen peut être présent.
- 3 Une hémorragie importante est observée dans la lumière de l'intestin. La surface séreuse est recouverte de pétéchies rouges et/ou de plaques blanches, et elle est rugueuse et épaisse, avec de nombreux petits points hémorragiques. Le contenu intestinal normal est absent. Le ballonnement s'étend à la moitié inférieure de l'intestin grêle.
- 4 Une hémorragie importante donne une coloration sombre à l'intestin et le contenu de l'intestin est composé de mucus rouge ou brun. Le ballonnement peut s'étendre sur la majeure partie de la longueur de l'intestin. La note 4 est attribuée aux oiseaux mourant de coccidiose.

Eimeria tenella

- 0 Pas de lésion apparente.
- 1 Très peu de pétéchies dispersées sont observées sur la paroi caecale et il n'y a pas d'épaississement des parois caeca. Le contenu caecal normal est présent.
- 2 Les lésions sont plus nombreuses avec présence notable de sang dans le contenu caecal. La paroi caecale est relativement épaisse. Le contenu caecal normal est présent.
- 3 De grandes quantités de sang ou des dépôts caeaux sont présents. Les parois caeca sont très épaisse. Le contenu fécal normal est absent ou présent en petite quantité dans les caecums.
- 4 La paroi caecale est très distendue avec du sang ou de grands dépôts caséux. Les débris fécaux sont absents ou inclus dans des dépôts. La note 4 est attribuée aux oiseaux mourant de coccidiose.

L'espèce et la lignée satisfont à l'essai d'atténuation si les signes observés se limitent à de légères lésions coccidiennes ou à d'autres signes limités d'infection ; si la grille de cotation décrite ci-dessus est appropriée, la note moyenne des lésions au jour de prélèvement entre le 4^e et le 8^e jour et au 14^e jour est au maximum de 1,5 points et aucune note individuelle ne dépasse 3 points. La quantité d'oocystes produits et le moment de la production sont déterminés.

2-3-3. Augmentation de la virulence. Effectuez un essai séparé, selon le chapitre général 5.2.6, avec chaque espèce et lignée coccidiennes qui seront incluses dans le vaccin. Utilisez une préparation contenant des oocystes au niveau du lot de semence primaire. En l'absence d'une quantité suffisante de semence primaire pour effectuer l'essai, la semence disponible en quantité suffisante au niveau de passage le plus bas utilisé pour la production peut être utilisée. Pour chaque essai, utilisez des poulets âgés de 14 jours provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés des oocystes vaccinaux permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après. Les poulets doivent être éclos et élevés comme décrit dans la section 2-1 et n'avoir pas été traités par des coccidiostatiques. Pendant l'essai, les poulets sont placés dans des cages (ou tout autre mode de logement approprié qui prévienne la réinfection et permette la collecte des fientes). Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par gavage ou par une autre voie appropriée, une quantité d'oocystes permettant la récupération des oocystes pour les passages décrits ci-après. Recueillez la fiente quotidiennement du 2^e jour au 14^e jour après infection et préparez une suspension du mélange des oocystes sporulés provenant des poulets du 1^{er} groupe. Administrez, par gavage ou par une autre voie appropriée, une quantité appropriée à chaque poulet du groupe suivant. Effectuez ce passage au moins 4 fois, en vérifiant la présence d'oocystes à chaque passage. Si les oocystes vaccinaux ne sont plus détectés à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets. Effectuez l'essai de pathogénicité résiduelle (section 2-3-2) en utilisant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et les oocystes récupérés lors du dernier passage. Comparez les résultats de la recherche de signes de lésion ou d'infection dans le tractus intestinal et la production d'oocystes après administration d'oocystes n'ayant pas subi de passage et d'oocystes après passages.

La lignée satisfait à l'essai s'il n'est observé aucune indication d'augmentation de la virulence entre les oocystes au niveau de passage maximal et les oocystes n'ayant pas subi de passage.

L'essai n'est valable que si des oocystes sont récupérés à tous les niveaux de passage.

2-3-4. Pouvoir immunogène. L'efficacité de chaque espèce et lignée coccidiennes qui seront incluses dans le vaccin doit être déterminée par une étude séparée avec une souche d'épreuve appropriée. Pour chaque composant, un essai est effectué en administrant le vaccin par chacune des voies et méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant à chaque fois des poulets ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de chacun des composants du lot de vaccin administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au nombre minimal d'oocystes qui sera indiqué sur l'étiquette et les oocystes sont au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Pour l'essai, utilisez au moins 40 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Les poulets doivent être éclos et élevés comme décrit dans la section 2-1 et n'avoir pas été traités par des coccidiostatiques. Vaccinez au moins 20 poulets et gardez au moins 20 poulets comme témoins. Le nombre de poulets utilisés peut être plus grand pour l'évaluation du gain de poids avec des souches d'*Eimeria* présentant un faible pouvoir pathogène. L'essai peut exiger différentes doses d'épreuve pour différents paramètres et peut ainsi être évalué à l'aide de groupes d'épreuve séparés. Par exemple, une dose d'épreuve

plus faible peut être nécessaire pour déterminer l'effet sur la production d'oocystes par rapport à la dose nécessaire pour déterminer l'effet sur le gain de poids et la cotation des lésions. Après la vaccination, placez les poulets dans des conditions appropriées en utilisant des enclos ou des cages avec des planchers pleins pour favoriser une réinfection par les oocystes. A un jour approprié entre le 14^e et le 21^e jour après la vaccination, pesez chacun des poulets, placez-les dans des cages (ou tout autre mode de logement approprié qui prévienne la réinfection et permette la collecte des fientes) et soumettez chaque poulet à une épreuve virulente, par gavage ou par une autre voie appropriée, avec une quantité de coccidies virulentes suffisante pour induire chez les témoins non vaccinés des signes de maladie caractéristiques de l'espèce d'*Eimeria* utilisée pour l'épreuve. Observez les poulets au moins 1 fois par jour jusqu'à la fin de l'essai. Notez le nombre de morts et de poulets survivants présentant des signes cliniques de maladie. Recueillez la fiente et déterminez la production d'oocystes du 3^e jour après l'épreuve jusqu'à la fin de l'essai. A un jour approprié entre le 4^e et le 8^e jour après l'épreuve, selon la durée de la période de préparation de la souche d'épreuve, pesez chaque poulet. Euthanasiez 10 d'entre eux dans chaque groupe et recherchez des lésions dans le tractus intestinal. Dans les cas appropriés, notez les lésions spécifiques indicatives de l'espèce coccidienne d'épreuve (en utilisant la grille de cotation décrite en section 2-3-2). Pour les espèces dont il a été établi qu'elles n'induisent pas de lésions macroscopiques (*E. mitis* et *E. praecox*), examinez les poulets en recherchant des preuves d'infection microscopiques comme la présence d'oocystes ou d'oocystes en développement dans le contenu intestinal ou sur des prélèvements de la paroi intestinale. Au 14^e jour après l'épreuve, pesez chacun des poulets restants.

L'essai n'est pas valable si :

- lors de la période entre la vaccination et l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets vaccinés ou témoins présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin,
- lorsque l'épreuve est réalisée avec *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. necatrix*, *E. maxima* ou *E. brunetti*, moins de 80 pour cent des poulets témoins euthanasiés entre le 4^e et le 8^e jour présentent des lésions caractéristiques prononcées d'infection par la souche d'épreuve dans l'intestin lors de l'examen post-mortem (par exemple, notes de lésion au minimum de 2),
- pour les épreuves avec *E. mitis* ou *E. praecox*, moins de 80 pour cent des poulets témoins euthanasiés entre le 4^e et le 8^e jour sont infectés.

Le vaccin satisfait à l'essai si :

- pour toutes les espèces d'épreuve d'*Eimeria*, en comparaison des poulets témoins, la production des oocystes diminue de manière significative chez les poulets vaccinés,
- pour toutes les espèces d'épreuve d'*Eimeria*, aucun poulet vacciné ne meurt du fait d'une infection due à l'épreuve virulente,
- par les épreuves avec *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. necatrix*, *E. maxima* ou *E. brunetti*, au moins 80 pour cent des poulets vaccinés ne présentent qu'au plus des signes légers de maladie, moins prononcés que ceux des témoins,
- pour les épreuves avec *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. necatrix*, *E. maxima* ou *E. brunetti*, au moins 80 pour cent des poulets vaccinés ne présentent aucune lésion ou ne présentent que des lésions minimales dans l'intestin (par exemple, moyenne des notes de lésion au maximum de 1) et à aucun poulet n'est attribuée une note de lésion égale à 4,
- pour les épreuves avec *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. necatrix*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. mitis*, ou *E. praecox*, le taux de croissance chez les poulets vaccinés est supérieur, de façon significative, à celui des témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Essai du taux de sporulation et dénombrement des oocystes en cours de production. Un échantillon de chaque vrac d'oocystes est examiné au microscope après l'étape de sporulation et avant le mélange pour déterminer le pourcentage d'oocystes sporulés et dénombrer les oocystes. Les valeurs obtenues se situent dans les limites dont on a démontré qu'elles permettent la préparation d'un vaccin satisfaisant.

2-4-2. Essai d'activité effectué sur chaque lot pour chaque espèce d'*Eimeria* dans le vaccin. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-6) sur chaque lot de vaccin si l'essai a été effectué en utilisant un ou plusieurs lots de vaccin présentant une activité minimale et contenant une teneur minimale en oocystes sporulés. Si l'essai n'est pas effectué, une méthode alternative validée est utilisée, les critères d'acceptation relatifs à chaque composant étant fixés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

2-4-3. Absence d'agents étrangers. La méthode de désinfection utilisée durant la préparation du produit final à partir de la récolte des oocystes peut être validée pour démontrer l'efficacité de l'inactivation de certains agents étrangers potentiels. Conformément au chapitre général 5.2.5, *Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires*, lorsque des données de validation pertinentes sont disponibles et dans les cas justifiés et autorisés, certains ou l'ensemble des essais de détection des agents étrangers peuvent être omis comme essais de routine sur chaque lot.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification

3-1-1. La présence d'oocystes coccidiens dans le lot de vaccin est confirmée par un examen microscopique.

3-1-2. L'essai d'activité (ou l'essai d'activité effectué sur chaque lot) sert à confirmer la présence d'oocystes de chacune des espèces d'*Eimeria* indiquées sur l'étiquette.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) et satisfont à l'essai effectué avec un milieu sélectif de *Campylobacter* spp.

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Dénombrement des oocystes sporulés. La teneur en oocystes sporulés par dose est déterminée au microscope en comptant les oocystes sporulés dans une cellule de comptage appropriée. Les teneurs ne sont pas inférieures à la teneur minimale et ne sont pas supérieures à la teneur maximale en oocystes sporulés indiquées sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-4) en utilisant 1 dose de vaccin administrée par une voie recommandée.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre minimal et le nombre maximal d'oocystes sporulés par dose.



07/2020:1951

VACCIN VIVANT DE L'ADÉNOVIROSE CANINE

Vaccinum adenovirosis caninae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de l'adénovirose canine est une préparation d'une souche appropriée de l'adénovirus canin 2. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chiens contre l'hépatite canine contagieuse (maladie de Rubarth) ou contre la maladie respiratoire due à l'adénovirus canin.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chiens auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 chiens de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre les adénovirus canins. Administrez à chaque chien une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chien ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des chiens âgés de 5-7 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre les adénovirus canins. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chien du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 4-6 jours, préparez une suspension des muqueuses nasale et pharyngienne, des amygdales, des poumons et si l'on peut s'attendre à ce qu'ils contiennent du virus, du foie et des reins de chaque chien. Mélangez ces suspensions et administrez par une voie appropriée – par exemple, la voie intranasale – 1 mL du mélange à chacun des chiens du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des

passages, renouvez le passage par administration à un groupe de 10 chiens.

Si le 5^e groupe de chiens ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 chiens auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chiens et d'une répétition du passage sur 10 chiens.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des chiens de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chien n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

2-3-3-1. Vaccins indiqués pour la protection contre l'hépatite. Utilisez au moins 7 chiens exempts d'anticorps dirigés contre les adénovirus canins. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 chiens selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les chiens à une épreuve virulente en leur administrant par voie intraveineuse une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente de l'adénovirus canin 1 (virus de l'hépatite canine contagieuse). Observez les chiens au moins une fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Les chiens qui présentent des signes typiques d'une infection sérieuse par l'adénovirus canin sont euthanasiés afin d'éviter toute souffrance inutile.

L'essai n'est pas valable si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 100 pour cent des chiens témoins meurent ou présentent des signes notables de l'adénovirose canine. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, tous les chiens vaccinés survivent sans présenter de signes de maladie sauf, éventuellement, une élévation passagère de la température rectale.

2-3-3-2. Vaccins indiqués pour la protection contre les signes respiratoires. Utilisez au moins 20 chiens exempts d'anticorps dirigés contre les adénovirus canins. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 chiens selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les chiens à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité de suspension d'une forme virulente de l'adénovirus canin 2, suffisante pour provoquer des signes typiques de maladie respiratoire chez un chien exempt d'anticorps dirigés contre les adénovirus canins. Observez les chiens au moins une fois par jour pendant 10 jours à compter de l'épreuve. Notez l'incidence de signes respiratoires et de maladie générale (par exemple, éternuements, toux, écoulement nasal ou oculaire). Pratiquez des écouvillonnages ou des lavages de la cavité nasale aux jours 2 à 10 suivant l'épreuve et examinez ces échantillons pour déterminer la présence et le titre du virus excréter.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il y a une diminution notable dans l'incidence et la sévérité des signes et dans l'excrétion virale chez les chiens vaccinés par rapport aux témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé avec un immunosérum monospécifique dirigé contre l'adénovirus canin 2, il n'est plus en mesure d'infecter les cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'un ou des 2 essais prescrits sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1068



VACCIN VIVANT DE LA LARYNGOTRACHÉITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum laryngotracheitidis infectivae aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire est une préparation d'une souche appropriée du virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire (herpèsvirus de gallidés 1). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Indice de virulence respiratoire (section 2-3-1), Innocuité (section 2-3-2), Augmentation de la virulence (section 2-3-3) et Pouvoir immunogène (section 2-3-4) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Indice de virulence respiratoire. Utilisez au minimum 60 poulets âgés de 10 jours, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Répartissez-les au hasard en 3 groupes, et maintenez les groupes séparés. Préparez une série de 2 dilutions au 1/10 à partir d'une suspension du virus vaccinal ayant un titre de 10^5 DIO₅₀ ou 10^5 DICC₅₀ par 0,2 mL ou, si cela n'est pas possible, ayant le titre maximal réalisable. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Attribuez respectivement à chacun des 3 groupes la suspension non diluée et les 2 dilutions. Administrez à chaque poulet, par voie intratrachéale, 0,2 mL de la suspension attribuée à son groupe, puis placez les poulets en observation pendant 10 jours. Notez le nombre de morts. L'indice de virulence respiratoire est défini comme le nombre total de morts dans les 3 groupes divisé par le nombre total de poulets. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si son indice de virulence respiratoire n'est pas supérieur à 0,33.

2-3-2. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 poulets. Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 poulets. Administrez à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours. L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les poulets âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-3. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets âgés d'au plus 2 semaines et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par instillation oculaire une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après la période qui s'est avérée correspondre à une réplication maximale du virus, préparez pour chaque poulet une suspension de prélevements de la muqueuse des parties appropriées de l'appareil respiratoire. Mélangez ces suspensions et administrez par instillation oculaire 0,05 mL du mélange à chaque poulet âgé d'au plus 2 semaines et issu d'un élevage EOPS (5.2.2) du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets. Déterminez l'indice de virulence respiratoire (section 2-3-1) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage ; si le titre du virus résolu au dernier passage est inférieur à 10^5 DIO₅₀ ou 10^5 DICC₅₀, préparez les dilutions au 1/10 en série à partir du titre maximal disponible.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-4. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées au moins à 20 de ces poulets et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par voie intratrachéale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire. Observez-les au moins 1 fois par jour pendant 7 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de la laryngotrachéite infectieuse aviaire. A la fin de la période d'observation, euthanasiez tous les poulets survivants et procédez à une recherche des lésions macroscopiques caractéristiques : inflammation mucoïde, hémorragique et pseudomembranaire de la trachée et des sinus orbitaux.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 90 pour cent des poulets témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères de la laryngotrachéite infectieuse aviaire ou des lésions macroscopiques de la trachée et des sinus orbitaux,
- ou dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des poulets vaccinés survivent sans présenter de signes cliniques notables et/ou de lésions macroscopiques caractéristiques de la trachée et des sinus orbitaux.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire, il n'est plus en mesure d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs embryonnés qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-4) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0745



VACCIN VIVANT DE LA MALADIE D'AUJESZKY POUR LE PORC POUR ADMINISTRATION PARENTERALE

Vaccinum morbi Aujeszkyi vivum ad suem
ad usum parenteralem

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour administration parentérale est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie d'Aujeszky. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des porcs et à la protection passive de leur progéniture contre la maladie d'Aujeszky. Le vaccin peut être administré après avoir été mélangé à un adjuvant.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des porcs auxquels le vaccin est destiné. Le virus peut avoir un marqueur génétique.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Excrétion virale (section 2-3-2), Non-diffusibilité, y compris la transmission à travers le placenta et par le sperme (section 2-3-3), Augmentation de la virulence (section 2-3-4) et Pouvoir immunogène (section 2-3-5) peuvent être utilisés lors de la démonstration de l'innocuité et l'efficacité.

2-3-1. Innocuité

2-3-1-1. Essai d'innocuité chez les porcelets. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des porcelets âgés de 3-4 semaines. Utilisez le virus au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 20 porcelets exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à au moins 10 porcelets une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Observez les porcelets au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si la courbe pondérale des porcelets vaccinés ne diffère pas de manière significative de celle des témoins et si aucun porcelet ne présente de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-1-2. Innocuité chez les porcs utilisés dans les essais 2-3-5 du pouvoir immunogène. Les porcs utilisés dans les essais du pouvoir immunogène sont également utilisés pour évaluer l'innocuité. Relevez la température corporelle de chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 6 h, 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection lors de l'abattage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C et le nombre de porcs qui présentent une température supérieure à 41 °C ne dépasse pas 10 pour cent du groupe,
- aucun porc ne présente de réaction générale (par exemple, anorexie),
- aucune réaction locale anormale attribuable au virus vaccinal.

2-3-1-3. Innocuité lors des essais sur le terrain. Les porcs utilisés pour les essais sur le terrain servent également à évaluer l'innocuité. Effectuez un essai pour chaque catégorie de porcs auxquels le vaccin est destiné (truies, porcs charcutiers). Utilisez au minimum 3 groupes d'au moins 20 porcs, avec des groupes correspondants d'au moins 10 témoins. Relevez la température corporelle de chaque porc vacciné au moment de la vaccination puis 6 h, 24 h et 48 h plus tard. Recherchez la présence de réactions locales au site d'injection lors de l'abattage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- aucun porc ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C et le nombre de porcs qui présentent une température supérieure à 41 °C ne dépasse pas 25 pour cent du groupe,
- aucun porc ne présente de réaction locale anormale attribuable au virus vaccinal.

2-3-1-4. Innocuité neurologique. Utilisez au moins 10 porcelets âgés de 3-5 jours et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à chaque porcelet par voie intranasale une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les porcelets au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des porcelets ne meurt ni ne présente de signes nerveux attribuables au virus vaccinal.

2-3-1-5. Innocuité neurologique des souches autres que gE-négatives. Cet essai n'est pas nécessaire dans le cas des souches gE-négatives. Administrez à au moins 5 porcelets âgés de 3-5 jours, par voie intracérébrale, $10^{4.5}$ CCID₅₀ de virus vaccinal.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des porcelets ne meurt ni ne présente de signes nerveux.

2-3-1-6. Absence d'infections latentes. Utilisez au moins 10 porcelets âgés de 3-4 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à chaque porcelet une injection journalière de 2 mg de prednisolone par kilogramme de masse corporelle pendant 5 jours consécutifs. Au 3^e jour administrez à chaque porcelet, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Des agents antimicrobiens peuvent être administrés pour éviter des signes non spécifiques. Observez les porcelets au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun porcelet ne présente de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-1-7. Innocuité chez la truie gestante et absence de transmission à travers le placenta. Utilisez au moins 15 truies gestantes exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à au moins 5 truies, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin pendant la 4^e ou la 5^e semaine de la gestation. Administrez à au moins 5 autres truies la même quantité de virus par la même voie pendant la 10^e ou la 11^e semaine de la gestation et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Chez les porcelets nés des truies vaccinées : effectuez des essais d'anticorps contre le virus de la maladie d'Aujeszky ; effectuez des essais d'antigène du virus de la maladie d'Aujeszky dans le foie et les poumons de ceux qui présentent des anomalies et sur un quart des porcelets sains.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- par rapport aux témoins, la durée de gestation des truies vaccinées, le nombre de porcelets nés des truies vaccinées et l'incidence d'anomalies chez les porcelets ne diffèrent pas de manière significative,
- aucun antigène du virus de la maladie d'Aujeszky n'est retrouvé chez les porcelets nés des truies vaccinées,
- aucun anticorps contre le virus de la maladie d'Aujeszky n'est détecté dans leur sérum prélevé avant la tétée du colostrum.

2-3-2. Excrétion virale. Utilisez au moins 18 porcs âgés de 3-4 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez à au moins 14 porcs une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin, par une voie et un site qui seront recommandés, et gardez-en au moins 4 autres comme témoins de contact. Effectuez des recherches de sensibilité appropriée sur les sécrétions nasales et orales de chaque porc pour détecter le virus ; effectuez des écouvillonnages oraux et de la cavité nasale quotidiennement jusqu'à 10 jours après la vaccination.

Le vaccin satisfait à l'essai si le virus n'est pas isolé à partir des sécrétions.

2-3-3. Non-diffusibilité. Effectuez l'essai 4 fois. Chaque fois, administrez à au moins 4 porcelets âgés de 3-4 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Après 1 jour, mettez au minimum 2 autres porcelets du même âge et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky en contact proche avec les porcelets vaccinés. Après 5 semaines, effectuez une recherche d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky sur tous les porcelets.

L'essai n'est pas valable si un porcelet vacciné ne présente pas de réponse en anticorps. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si des anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky ne sont pas détectés chez un groupe de témoins de contact et si tous les porcelets vaccinés présentent des anticorps.

2-3-4. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des porcelets âgés de 3-5 jours et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque porcelet du 1^{er} groupe, par voie intranasale, une quantité de virus vaccinal permettant un

réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après 3-5 jours, préparez une suspension de cerveau, de poumon, d'amygdales et de glandes lymphatiques de chaque porcelet. Mélangez ces suspensions et administrez 1 mL de la suspension du mélange par voie intranasale à chaque porcelet du groupe suivant. Procédez ainsi à au minimum 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 porcelets.

Si le 5^e groupe de porcelets ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 porcelets recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 porcelets et d'une répétition du passage sur 10 porcelets.

2-3-5. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal qui sera administrée à chaque porc n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

2-3-5-1. Vaccins destinés à l'immunisation active. Utilisez au moins 15 porcs charcutiers de l'âge qui sera recommandé pour la vaccination, et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. La masse corporelle d'aucun porc ne s'écarte de la moyenne du groupe de plus de 20 pour cent. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 porcs, selon le schéma qui sera recommandé, et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. A la fin de la période d'engraissement (80-90 kg), pesez et soumettez tous les porcs à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky (une épreuve au moyen d'au moins 10^6 D_{ICCC₅₀}, dans au moins 4 mL de diluant, d'une souche virulente ayant subi 3 passages au maximum s'est avérée appropriée). Déterminez le titre en virus dans des écouvillonnages de la cavité nasale de chaque porc quotidiennement à partir du jour avant l'épreuve et jusqu'à ce que le virus ne soit plus décelé. 7 jours après l'épreuve virulente ou au moment de la mort si celle-ci survient plus tôt, pesez chaque porc et calculez le gain moyen quotidien pour cent. Calculez la moyenne des gains moyens quotidiens pour le groupe des porcs vaccinés et pour celui des porcs témoins.

L'essai n'est valable que si tous les porcs témoins présentent des signes de la maladie d'Aujeszky et la moyenne de leurs gains moyens quotidiens est inférieure à - 0,5 kg. Le vaccin satisfait à l'essai si :

- tous les porcs vaccinés survivent et la différence entre les moyennes des gains moyens quotidiens des 2 groupes est d'au moins 1,5 kg,
- la moyenne géométrique des titres et la durée d'excrétion du virus d'épreuve sont réduites de façon significative chez les porcs vaccinés par rapport aux porcs témoins.

2-3-5-2. Vaccins destinés à la protection passive. Si le vaccin est recommandé pour la protection passive des porcelets par vaccination de la truie, la conformité de la souche à cette fin peut être démontrée par l'essai suivant.

Utilisez au moins 12 truies exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. Administrez le virus vaccinal à au moins 8 truies, selon le schéma qui sera recommandé, et gardez-en au minimum 4 autres comme témoins. A l'âge de 6-10 jours, soumettez les porcelets issus des truies à une épreuve virulente en leur administrant une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky. Observez les porcelets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours.

L'essai n'est valable que si le nombre moyen de porcelets par portée est d'au moins 6.

Le vaccin satisfait à l'essai s'il produit un taux de protection contre la mortalité d'au minimum 80 pour cent chez les porcelets issus des truies vaccinées par comparaison avec les porcelets témoins.

2-4. ESSAIS DU FABRICANT

2-4-1. Activité du lot. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité (section 3-6) pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette. L'essai décrit sous Activité est effectué, pour un vaccin donné, une ou plusieurs fois, selon les modalités décidées par ou avec l'accord de l'Autorité compétente. Lorsque cet essai n'est pas effectué, une méthode alternative validée est utilisée, les critères d'acceptation étant déterminés par rapport à un lot de vaccin qui a donné des résultats satisfaisants dans l'essai décrit sous Activité.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique, il n'est plus en mesure d'infecter les cultures cellulaires sensibles dans lesquelles il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal dans des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai décrit ci-après lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées.

Utilisez au moins 10 porcs pesant de 15-35 kg, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie d'Aujeszky. La masse corporelle d'aucun porc ne s'écarte de la moyenne du groupe de plus de 25 pour cent. Administrez 1 dose de vaccin à au moins 5 porcs et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Après 3 semaines, pesez tous les porcs, puis soumettez-les à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie d'Aujeszky. 7 jours après l'épreuve virulente ou au moment de la mort si celle-ci survient plus tôt pesez chaque porc et calculez le gain moyen quotidien pour cent. Calculez la moyenne des gains moyens quotidiens pour le groupe des porcs vaccinés et celui des porcs témoins.

L'essai n'est valable que si tous les porcs témoins présentent des signes de la maladie d'Aujeszky et si la moyenne de leurs gains moyens quotidiens est inférieure à -0,5 kg. Le vaccin

satisfait à l'essai si tous les porcs vaccinés survivent et la différence entre les moyennes des gains moyens quotidiens des 2 groupes est d'au moins 1,6 kg.

07/2020:0448



VACCIN VIVANT DE LA MALADIE DE CARRÉ POUR LE CHIEN

Vaccinum morbi Carrei vivum ad canem

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie de Carré. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chiens contre la maladie de Carré.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chiens auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 chiens de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Administrez à chaque chien une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant 42 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chien ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des chiens âgés de 5-7 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chien du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 5-10 jours, préparez une suspension de la muqueuse nasale, des amygdales, du

thymus, de la rate et des poumons et de leurs ganglions lymphatiques voisins, de chaque chien. Mélangez ces suspensions et administrez par voie oronasale 1 mL du mélange à chaque chien du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, renouvez le passage par administration à un groupe de 10 chiens.

Si le 5^e groupe de chiens ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 chiens auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chiens et d'une répétition du passage sur 10 chiens.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des chiens âgés de 8-16 semaines. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chien n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 7 chiens exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 chiens, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les chiens à une épreuve virulente en leur administrant par voie intraveineuse une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du virus de la maladie de Carré. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Les chiens qui présentent des signes typiques de la maladie de Carré sont euthanasiés afin d'éviter toute souffrance inutile.

L'essai n'est pas valable si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 100 pour cent des chiens témoins meurent ou présentent des signes notables de la maladie de Carré.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, tous les chiens vaccinés survivent sans présenter de signes de maladie.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique de la maladie de Carré, il n'est plus en mesure de provoquer des effets cytopathogènes sur des cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il

n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0449



VACCIN VIVANT DE LA MALADIE DE CARRÉ POUR MUSTÉLIDÉS

Vaccinum morbi Carrei vivum ad mustelidas

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés est une préparation d'une souche atténuée appropriée pour le furet, ou pour le furet et le vison, du virus de la maladie de Carré. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des furets, ou des furets et des visons, contre l'infection par le virus de la maladie de Carré.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des furets, ou des furets et des visons auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être utilisés lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité. Effectuez les essais pour chacune des espèces auxquelles le vaccin est destiné.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 furets et/ou visons de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Administrez à chaque furet et/ou vison une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les animaux au moins une fois par jour pendant 42 jours.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun animal ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie, ni ne meurt de causes attribuable au vaccin.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des animaux de l'espèce cible réputée la plus sensible. Utilisez des animaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Si les propriétés du virus vaccinal

permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque animal du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 5-10 jours, préparez une suspension, par exemple de la muqueuse nasale, des amygdales, du thymus, de la rate et des poumons et de leurs ganglions lymphatiques voisins, de chaque animal. Mélangez ces suspensions et administrez par voie intranasale 1 mL du mélange à chaque animal du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, renouvez le passage par administration à un groupe de 10 animaux.

Si le 5^e groupe d'animaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 animaux auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 animaux et d'une répétition du passage sur 10 animaux.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant des animaux de l'espèce cible (furet et/ou vison) à laquelle le vaccin est destiné. Utilisez des animaux ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque animal n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 7 furets et/ou visons exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 animaux, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les animaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie intramusculaire une quantité d'une forme virulente de la maladie de Carré suffisante pour provoquer la mort d'un furet et/ou d'un vison. Observez les animaux au moins une fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Les animaux qui présentent des signes typiques de la maladie de Carré sont euthanasiés afin d'éviter toute souffrance inutile.

L'essai n'est pas valable si 1 ou les 2 animaux témoins ne meurent pas de la maladie de Carré. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si les animaux vaccinés restent en bonne santé.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum spécifique de la maladie de Carré, il n'est plus en mesure de provoquer des effets cytopathogènes sur des cultures cellulaires sensibles, ni de provoquer des lésions sur les membranes chorio-allantoïdiennes d'oeufs de poule embryonnés âgés de 9-11 jours, auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées ou dans des oeufs de poule embryonnés âgés de 9 à 11 jours. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0589



VACCIN VIVANT DE LA MALADIE DE MAREK

Vaccinum morbi Marek vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la maladie de Marek est une préparation d'une ou de plusieurs souches appropriées du virus de la maladie de Marek (herpèsvirus des gallidés 2 ou 3) et/ou de l'herpèsvirus du dindon (herpèsvirus 1 des méléagridés). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets et/ou des embryons de poulet.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires. Si le vaccin contient plusieurs types viraux, ceux-ci sont multipliés séparément. Le vaccin peut être cryodesséché ou conservé dans de l'azote liquide.

2-2 SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets et/ou des embryons de poulet auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Pathogénicité résiduelle de la souche (section 2-3-1-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité. Des essais supplémentaires peuvent être nécessaires pour établir l'innocuité sur des races de poulets connues pour leur sensibilité particulière au virus de la Maladie de Marek, à l'exception des races pour lesquelles le vaccin est contre-indiqué.

2-3-1. Innocuité

2-3-1-1. Pathogénicité résiduelle de la souche. Effectuez l'essai en utilisant, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité et, parmi les catégories de poulets auxquelles le vaccin est destiné, celle réputée la plus sensible à la maladie de Marek.

Effectuez l'essai sur des poulets lorsque le vaccin est destiné aux poulets ; effectuez l'essai sur des oeufs embryonnés lorsque le vaccin est destiné à des embryons de poulets ; effectuez l'essai sur des poulets et des oeufs embryonnés lorsque le vaccin est destiné aux deux.

Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténue qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

Vaccins destinés à des poulets. Utilisez au minimum 80 poulets, âgés de 1 jour, provenant d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2). Répartissez-les au hasard en 2 groupes d'au moins 40 poulets, et maintenez les groupes séparés. Administrez à chaque poulet d'un groupe (I), par une voie appropriée, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Administrez à chaque poulet de l'autre groupe (II), par une voie appropriée, une quantité d'une forme virulente du virus de la maladie de Marek suffisante pour entraîner la mort et/ou des lésions macroscopiques sévères chez au moins 70 pour cent du nombre effectif des poulets dans les 70 jours (nombre initial moins nombre de poulets morts dans les 7 premiers jours de l'essai).

Vaccins destinés à des embryons de poulet. Utilisez au minimum 150 oeufs embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Répartissez-les au hasard en 3 groupes d'au moins 50 oeufs embryonnés, et maintenez les groupes séparés, mais dans des conditions d'incubation identiques. Administrez à chaque oeuf embryonné d'un groupe (I), par la méthode qui sera recommandée et au plus tard le jour qui sera recommandé pour la vaccination, une quantité de virus vaccinal équivalente à au moins 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Administrez à chaque oeuf embryonné d'un autre groupe (II), par une voie appropriée, une quantité d'une forme virulente du virus de la maladie de Marek suffisante pour entraîner la mort et/ou des lésions macroscopiques sévères chez au moins 70 pour cent du nombre effectif des poussins éclos dans les 70 jours (nombre initial moins nombre de poulets morts dans les 7 jours suivant l'éclosion). Conservez le dernier groupe (III) non inoculé. L'essai n'est pas valable si une différence significative d'éclosibilité est observée entre les groupes I et III et si l'éclosibilité de l'un des 3 groupes est inférieure à 80 pour cent.

Un groupe témoin commun pour l'administration *in ovo* et par voie parentérale peut être utilisé sous réserve que les poulets et les embryons de poulet proviennent du même élevage.

Que le vaccin ait été administré à des poulets ou à des embryons de poulet, observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 70 jours pour le groupe II et au moins 1 fois par jour pendant 120 jours pour le groupe I.

L'essai n'est pas valable si une ou plusieurs des situations suivantes se présentent :

- plus de 10 pour cent des poulets de l'un des 3 groupes meurent dans les 7 premiers jours,
- moins de 70 pour cent du nombre effectif de poulets dans le groupe II présentent des lésions macroscopiques caractéristiques de la maladie de Marek.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- aucun des poulets du groupe I ne présente de signes cliniques notables ou de lésions macroscopiques caractéristiques de la maladie de Marek ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal,
- à la fin de la période d'observation de 120 jours, le nombre de poulets survivants dans le groupe I n'est pas inférieur à 80 pour cent de l'effectif du groupe.

2-3-2. Augmentation de la virulence. L'essai d'augmentation de la virulence est nécessaire dans le cas du virus de la maladie de Marek, mais pas dans le cas de l'herpès-virus du dindon qui est naturellement apathogène.

Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6.

Vaccins destinés à des poulets. A chacun des poulets âgés de 1 jour, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), administrez par voie intramusculaire une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après.

Vaccins destinés exclusivement à des embryons de poulet ou destinés à des poulets et des embryons de poulet. A chaque oeuf embryonné, administrez *in ovo*, selon la méthode qui sera recommandée, au plus tard le jour qui sera recommandé pour la vaccination, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après.

Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

5-7 jours après administration du vaccin à des poulets ou 5-7 jours après éclosion lorsque le vaccin a été administré *in ovo*, préparez une suspension de leucocytes de chaque poulet. Mélangez ces suspensions, et administrez un volume approprié du mélange par voie intrapéritonéale à chacun des poulets d'un autre groupe, âgés de 1 jour et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets. Effectuez l'essai de pathogénicité résiduelle (section 2-3-1-1) au moyen du matériel utilisé pour le premier passage et du virus récupéré lors du dernier passage. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus défavorable pour ces poulets ou embryons de poulet du point de vue de l'innocuité.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le premier passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets ou embryons de poulet et d'une répétition du passage sur 10 poulets ou embryons de poulet.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des poulets de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination ou des embryons de poulet. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet ou embryon de poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Vaccins destinés à des poulets. Utilisez au moins 60 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées au moins à 30 de ces poulets et gardez-en au minimum 30 autres comme témoins.

Vaccins destinés à des embryons de poulet. Utilisez des oeufs embryonnés de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Vaccinez *in ovo* 50 pour cent des oeufs embryonnés selon la méthode qui sera recommandée. Gardez 50 pour cent des oeufs embryonnés comme témoins. L'essai n'est valable que si chaque groupe est constitué d'au moins 30 poussins éclos.

Que le vaccin ait été administré à des poulets ou à des embryons de poulet, au plus tard 9 jours après la vaccination soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par une voie appropriée une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la maladie de Marek. Observez tous les poulets au moins 1 fois par jour pendant 70 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de la maladie de Marek. À la fin de la période d'observation,

euthanasiez tous les poulets survivants et procédez à un examen anatomo-pathologique pour rechercher des lésions macroscopiques caractéristiques de la maladie de Marek.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 70 pour cent des poulets témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères ou des lésions macroscopiques caractéristiques de la maladie de Marek,
- et/ou dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si le taux de protection relatif calculé à l'aide de l'expression suivante est d'au moins 80 pour cent :

$$\frac{V - C}{100 - C} \times 100$$

- V = pourcentage des poulets vaccinés, soumis à l'épreuve virulente, qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter ni signes cliniques notables, ni lésions macroscopiques de la maladie de Marek,
- C = pourcentage des poulets témoins, soumis à l'épreuve virulente, qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter ni signes cliniques notables, ni lésions macroscopiques de la maladie de Marek.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunomarquage sur des cultures cellulaires sensibles à l'aide d'anticorps monoclonaux, afin de démontrer la présence de chaque type de virus indiqué sur l'étiquette.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus

3-5-1. Vaccins contenant un seul type viral. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Si le titre en virus est déterminé en unités formant plage (UFP), seules sont prises en considération les plages primaires. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-5-2. Vaccins contenant plusieurs types viraux. Si le vaccin contient plusieurs types viraux, titrez séparément chacun d'eux par inoculation à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Effectuez la lecture par immunomarquage à l'aide d'anticorps. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en chaque virus vaccinal dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait à l'essai du pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre minimal en virus indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1943



VACCIN VIVANT DE LA MYXOMATOSE POUR LE LAPIN

Vaccinum myxomatosis vivum ad cuniculum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin est une préparation d'une souche appropriée du virus du myxome, atténue pour le lapin, ou bien une préparation d'une souche appropriée du virus du fibrome de Shope. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des lapins contre la myxomatose.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires. La suspension virale est récoltée, titrée et peut être mélangée à une solution stabilisante appropriée.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis des lapins auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des lapins de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 lapins exempts d'anticorps dirigés contre le virus du myxome. Administrez à chaque lapin une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les lapins au moins 1 fois par jour pendant 28 jours. La température corporelle de chaque lapin est relevée le jour précédent la vaccination, au moment de la vaccination, 4 h plus tard, puis quotidiennement pendant 4 jours ; notez pour chaque lapin l'augmentation maximale de température.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des lapins ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal ; l'élévation moyenne de la température n'excède pas 1,0 °C et aucun lapin ne présente une élévation de température supérieure à 2,0 °C. Une réaction locale qui dure moins de 28 jours peut se produire.

2-3-2. Augmentation de la virulence. (*Cet essai n'est effectué que pour les vaccins basés sur des souches atténuées du virus du myxome*). Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des lapins âgés de 5-7 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus du myxome. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après. Administrez à chaque lapin par une voie qui sera recommandée une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez parmi les

voies d'administration qui seront recommandées celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Euthanasiez les lapins 5-10 jours après l'inoculation et prélevez sur chaque lapin les organes ou tissus ayant un taux de virus suffisant pour permettre un passage. Homogénéisez les organes et tissus dans une solution tampon appropriée, centrifugez la suspension et utilisez le surnageant pour les passages supplémentaires. Inoculez le surnageant dans des cultures cellulaires appropriées pour déceler la présence du virus. Administrez un volume approprié de surnageant par une voie appropriée, à un débit approprié, à chaque lapin du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 lapins.

- Si le 5^e groupe de lapins ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 lapins auquel a été administré le matériel utilisé pour le premier passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le premier passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 lapins et d'une répétition du passage sur 10 lapins.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des lapins de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque lapin n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 15 lapins exempts d'anticorps dirigés contre le virus du myxome et qui ont été élevés dans des conditions appropriées d'isolement qui assurent l'absence de contact avec le virus du myxome. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 des lapins selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Au moins 21 jours après la dernière vaccination, soumettez tous les lapins à une épreuve virulente en leur administrant par voie appropriée une quantité suffisante d'une forme virulente du virus du myxome pour provoquer l'apparition de signes typiques de la myxomatose chez un lapin exempt d'anticorps dirigés contre le virus du myxome. Observez les lapins au moins une fois par jour pendant 21 jours supplémentaires à compter de l'épreuve et exercez une surveillance de chaque lapin.

L'essai n'est pas valable si moins de 90 pour cent des lapins témoins présentent des signes typiques de la myxomatose.

Un vaccin contenant le virus du myxome satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des lapins vaccinés ne présentent aucun signe de la myxomatose. Un vaccin contenant le virus du fibrome de Shope satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 75 pour cent des lapins vaccinés ne présentent aucun signe de la myxomatose.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai d'immunofluorescence avec un immunosérum monospécifique sur des cultures cellulaires sensibles.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:2038



VACCIN VIVANT DE L'ANÉMIE INFECTIEUSE DU POULET

Vaccinum anaemiae infectivae pulli vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet est une préparation d'une souche appropriée du virus de l'anémie du poulet. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des reproducteurs, à la prévention de l'excrétion du virus, à la prévention ou la réduction de la transmission du virus par les oeufs et à la protection passive de leur progéniture à venir.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DES VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié sur des cultures cellulaires, elles satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous innocuité (section 2-3-1), augmentation de la virulence (section 2-3-2) et pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant des poulets qui ont au plus l'âge

minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot du vaccin.

2-3-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 poulets. Administrez à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. 14 jours après la vaccination, prélevez des échantillons de sang sur la moitié des poulets et mesurez la valeur de l'hématocrite. Euthanasiez ces poulets et procédez à un examen post-mortem. Notez les modifications lésionnelles éventuelles attribuables au virus de l'anémie du poulet, comme une atrophie thymique ou des lésions caractéristiques de la moelle osseuse. Observez les poulets restants au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours après vaccination.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, lors de la période d'observation, aucun poulet ne présente de signes anormaux, ni ne meurt de causes imputables au virus vaccinal.

2-3-1-2. Innocuité chez les jeunes poulets. Utilisez au minimum 20 poulets âgés de 1 jour et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez à chaque poulet par voie oculonasale une quantité de virus vaccinal correspondant au moins au titre maximal en virus susceptible d'être atteint dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour. Notez la survenue éventuelle de signes imputables au virus vaccinal, comme une prostration, ainsi que tous les morts. 14 jours après la vaccination, prélevez des échantillons de sang sur la moitié des poulets et mesurez la valeur de l'hématocrite. Euthanasiez ces poulets et procédez à un examen post-mortem. Notez les modifications lésionnelles éventuelles imputables au virus de l'anémie du poulet, comme une atrophie thymique ou des lésions caractéristiques de la moelle osseuse. Observez les poulets restants au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours après vaccination. Évaluez la pathogénicité de la souche vaccinale chez des poulets réceptifs âgés de 1 jour à partir des résultats des observations cliniques, du taux de mortalité et de la proportion d'oiseaux examinés à 14 jours présentant une anémie (valeur de l'hématocrite inférieure à 27 pour cent) ou des signes de l'anémie infectieuse du poulet à l'examen post-mortem. Les résultats de l'essai servent à formuler l'indication sur l'étiquette quant à l'innocuité chez les jeunes poulets.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets âgés de 1 jour et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par voie intramusculaire, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. 7-9 jours après l'administration, préparez une suspension à partir du foie de chaque poulet et mélangez les échantillons. En fonction du tropisme du virus, d'autres tissus tels que la rate ou la moelle osseuse peuvent être utilisés. Administrez 0,1 mL du mélange d'échantillons par voie intramusculaire à chaque poulet du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets.

Si le 5^e groupe de poulets ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 poulets recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). L'essai de prévention de l'excrétion virale vise à démontrer la réduction de transmission du virus par les œufs au travers de la virémie et de l'excrétion du virus dans les fèces. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

2-3-3-1. Immunisation passive des poulets. Vaccinez au minimum 10 poules qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2) selon le schéma vaccinal qui sera recommandé. Gardez au minimum 10 poules de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) comme témoins non vaccinés sans contact avec les poules vaccinées. A un moment approprié, lorsque l'excrétion du virus vaccinal a cessé, prélevez des œufs fécondés de poules vaccinées et de poules témoins et incubez-les. Soumettez au moins 30 poulets âgés de 1 jour issus de chaque groupe de poules vaccinées et de poules témoins à une épreuve par administration intramusculaire d'une quantité suffisante de virus virulent de l'anémie du poulet. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 14 jours après l'épreuve. Notez les morts et les poulets survivants qui présentent des signes de maladie. A la fin de la période d'observation, mesurez la valeur de l'hématocrite de chacun des poulets survivants. Euthanasiez ces poulets et procédez à un examen post-mortem. Notez les signes pathologiques éventuels attribuables au virus de l'anémie du poulet, comme une atrophie thymique ou des lésions caractéristiques de la moelle osseuse.

L'essai n'est pas valable si :

- le taux de ponte des poules vaccinées diffère de manière significative de celui des poules témoins,
- lors de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 90 pour cent des poulets des poules témoins meurent ou présentent des signes sévères de l'anémie infectieuse du poulet, dont une valeur d'hématocrite inférieure à 27 pour cent, et/ou des lésions macroscopiques notables de la moelle osseuse et du thymus,
- et/ou entre la vaccination et le prélèvement des œufs, plus de 10 pour cent des poules vaccinées ou des poules témoins présentent des signes notables de maladie ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le vaccin satisfait à l'essai si lors de la période d'observation suivant l'épreuve, au minimum 90 pour cent des poulets provenant de poules vaccinées survivent et ne présentent aucun signe notable de maladie ni de lésions macroscopiques de la moelle osseuse et du thymus.

2-3-3-2. Prévention de l'excrétion du virus. Vaccinez au minimum 10 poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issus d'un élevage EOPS (5.2.2) selon le schéma vaccinal qui sera recommandé. Maintenez au minimum 10 poulets de même âge et de même origine comme témoins sans contact avec les poulets vaccinés. Au moment approprié, lorsque l'excrétion du virus vaccinal a cessé, soumettez tous les poulets à une épreuve par administration intramusculaire d'une quantité suffisante de virus virulent de l'anémie du poulet. Prélevez des échantillons de sang sur les poulets aux jours 3, 5 et 7 suivant l'épreuve et des échantillons de fèces sur les poulets aux jours 7, 14 et 21

suivant l'épreuve et effectuez un essai de recherche du virus pour déterminer si les poulets sont virémiques et excrètent le virus.

L'essai n'est pas valable si :

- moins de 70 pour cent des poulets témoins sont virémiques et excrètent le virus dans un ou plusieurs échantillons,
- et/ou entre la vaccination et l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non imputables au vaccin.

Le vaccin satisfait à l'essai si au minimum 90 pour cent des poulets vaccinés ne sont pas virémiques ou n'excrètent pas le virus.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de l'anémie du poulet, il n'est plus en mesure d'infecter des cultures cellulaires sensibles ou des œufs provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez un essai quantitatif de la contamination bactérienne et fongique ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation sur des cultures cellulaires appropriées (5.2.4) ou des œufs provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences des essais prescrits sous Pouvoir immunogène (sections 2-3-3-1 et 2-3-3-2), lorsqu'il est administré par une voie et une méthode appropriées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la pathogénicité attendue du virus vaccinal s'il est transmis à de jeunes poulets réceptifs.



07/2020:0251

VACCIN VIVANT DE LA PANLEUCOPÉNIE INFECTIEUSE DU CHAT

Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat est une préparation d'une souche appropriée du virus de la panleucopénie du chat. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chats contre la panleucopénie infectieuse du chat.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chats auxquels le vaccin est destiné, y compris l'innocuité pour la chatte gestante si le vaccin peut lui être administré. Si le virus est excréte dans les fèces, son effet chez la chatte gestante doit être documenté.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

2-3-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 chats de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la panleucopénie du chat et contre le parvovirus canin. Les leucocytes du sang circulant sont comptés aux jours 8 et 4 avant l'injection du virus vaccinal ; la moyenne de ces 2 numérasions constitue la valeur initiale. Administrez à chaque chat une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chats au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours. Des numérasions de leucocytes sont effectuées aux 4^e, 6^e, 8^e et 10^e jours suivant l'inoculation.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chat ne présente de réaction anormale locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal et si pour chaque chat et pour chaque numération, le nombre de leucocytes n'est pas inférieur à 50 pour cent de la valeur initiale.

2-3-1-2. Innocuité chez la chatte gestante. Si le vaccin est destiné aux chattes gestantes, ou s'il n'est pas contre-indiqué pendant la gestation, utilisez au minimum 5 chattes par groupe, à l'étape de gestation qui sera recommandée ou à des étapes de gestation conformes au schéma vaccinal qui sera recommandé. Administrez à chaque chatte une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez

les chattes au moins 1 fois par jour jusqu'à 1 jour après la parturition et observez les chatons jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge d'au minimum 3 semaines.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucune chatte ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal et s'il n'est observé, sur la gestation ou sur la progéniture, aucun effet indésirable, comme une résorption foetale ou une ataxie des chatons.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des chats de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la panleucopénie du chat et contre le parvovirus canin. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque chat du 1^{er} groupe par une voie qui sera recommandée une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Récoltez les fèces de chaque chat, du 2^e au 10^e jour après l'administration du virus, effectuez une recherche du virus et mélangez les prélevements contenant le virus. Administrez 1 mL de la suspension des prélevements mélangés, par voie orale ou intranasale à chaque chat du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 chats.

Si le 5^e groupe de chats ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents (numération leucocytaire, résultats d'un examen histologique du thymus et titre en virus excrétré) entre un groupe d'au moins 8 chats auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chat ne meurt ni ne présente de signes attribuables au virus vaccinal et si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ; on tiendra compte, notamment, du dénombrement des leucocytes, des résultats d'examens histologiques du thymus et du titre en virus présent dans les excréptions. Le virus vaccinal satisfait aussi à l'essai si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chats et d'une répétition du passage sur 10 chats.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chat n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 10 chats, âgés de 8-12 semaines, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la panleucopénie du chat et du parvovirus canin. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 chats, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Effectuez des dénombrements de leucocytes 8 et 4 jours avant l'épreuve virulente ; la moyenne de ces 2 numérations constitue la valeur initiale. Après 20-22 jours, soumettez tous les chats à une épreuve virulente en leur administrant par voie intraperitoneale une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du virus de la panleucopénie du chat. Observez les chats au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Effectuez un dénombrement des leucocytes aux 4^e, 6^e, 8^e et 10^e jours après l'épreuve virulente.

L'essai n'est pas valable si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 100 pour cent des chats témoins présentent chacun en au moins une occasion une diminution de 75 pour cent ou plus du nombre de leucocytes par rapport à la valeur initiale ou meurent de panleucopénie du chat. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, tous les chats vaccinés survivent sans présenter de signes de maladie ni de leucopénie, c'est-à-dire si la diminution du nombre de leucocytes lors de chacun des 4 dénombrements ne dépasse pas 50 pour cent de la valeur initiale.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié et différencié du parvovirus canin à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunofluorescence ou par immunomarquage sur des cultures cellulaires sensibles à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0964



VACCIN VIVANT DE LA PARVOVIROSE CANINE

Vaccinum parvovirosis caninae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la parvovirose canine est une préparation d'une souche appropriée du parvovirus canin. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chiens contre la parvovirose canine.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chiens auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des chiens de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

2-3-1-1. Innocuité générale. Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 chiens exempts d'anticorps inhibant l'hémagglutination du parvovirus canin. Les leucocytes du sang circulant sont comptés aux jours 4, 2 et 0 avant l'injection vaccinale. Administrez à chaque chien une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours. Les leucocytes du sang circulant sont comptés aux jours 3, 5, 7 et 10 après l'injection.

L'essai n'est pas valable si une diminution du nombre des leucocytes circulants supérieure à 50 pour cent du nombre initial des leucocytes, déterminé par la moyenne des 3 valeurs observées avant l'injection vaccinale, est notée. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chiens ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal et si, pour chaque chien et pour chaque numération après vaccination, le nombre de leucocytes n'est pas inférieur à 50 pour cent de la valeur initiale.

2-3-1-2. Effets sur le thymus. Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 chiens exempts d'anticorps inhibant l'hémagglutination du parvovirus canin. Administrez à chacun d'au moins 4 des chiens une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin et gardez-en au minimum 4 autres comme témoins. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant 21 jours. Après 14 jours, euthanasiez 2 chiens de chaque groupe et après 21 jours, les chiens restant dans chaque groupe. Procédez à un examen histologique sur le thymus de chaque chien.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si une hypoplasie légère du thymus est tout au plus présente après 14 jours et si aucune lésion n'est trouvée après 21 jours.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des chiens de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps inhibant l'hémagglutination du parvovirus canin. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chien du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Récoltez les fèces de chaque chien, du 2^e au 10^e jour, effectuez une recherche du parvovirus et mélangez les prélèvements contenant le virus. Administrez 1 mL de la suspension des prélèvements mélangés, par voie oronasale à chaque chien du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, renouvez le passage par administration à un groupe de 10 chiens.

Si le 5^e groupe de chiens ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe

d'au moins 8 chiens auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ; on tiendra compte, notamment, du dénombrement des leucocytes, des résultats d'examens histologiques du thymus et du titre en virus présent dans les excréptions, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chiens et d'une répétition du passage sur 10 chiens.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des chiens de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chien n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 7 chiens exempts d'anticorps inhibant l'hémagglutination du parvovirus canin. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 chiens et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les chiens à une épreuve virulente en leur administrant par voie oronasale une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du parvovirus canin. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. A la fin de la période d'observation, recherchez et titrez le virus dans les fèces par des essais d'hémagglutination.

L'essai n'est pas valable si moins de 100 pour cent des chiens témoins présentent des signes notables de la maladie et/ou une excréption du virus.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si tous les chiens vaccinés survivent sans présenter de signes notables de maladie ni de leucopénie et si le titre maximal de virus dans les fèces est inférieur à 1/100 de la moyenne géométrique des titres maximaux trouvés chez les témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié et différencié du parvovirus félin à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunofluorescence ou par immunomarquage sur des cultures cellulaires sensibles à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.



07/2020:1938

VACCIN VIVANT DE LA PESTE DU CANARD

Vaccinum pestis anatis vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la peste du canard est une préparation d'une souche appropriée du virus de la peste du canard (herpèsvirus 1 des anatidés). La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à être administrés à des canards en vue d'une immunisation active.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires. Le vaccin peut être cryodesséché.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être établi que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des canards auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant à chaque fois des canards domestiques dont l'âge ne dépasse pas l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque animal n'est pas supérieure au titre en virus minimal qui sera indiqué sur l'étiquette ; utilisez le virus vaccinal présent dans un lot de vaccin préparé à partir du passage le plus atténué utilisé en production.

Pour chaque essai effectué sur des canards âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 canards réceptifs. Pour chaque essai effectué sur des canards âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 canards réceptifs. Administrez à chaque animal une quantité de virus vaccinal correspondant à au moins 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être atteint dans 1 dose de vaccin. Observez les canards au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours suivant l'administration du virus.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des animaux âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les canards âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des animaux ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des canards domestiques d'un âge approprié pour la multiplication du virus et exempts

d'anticorps dirigés contre le virus de la peste du canard. Si les propriétés du virus vaccinal permettent un passage progressif sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon un passage comme décrit ci-après est effectué.

Administrez à chaque canard du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal qui permettra de récupérer le virus pour les passages décrits ci-après. 2 à 4 jours plus tard, prélevez des échantillons hépatiques et spléniques sur chaque animal et mélangez tous les échantillons. Administrez 0,1 mL de cette suspension par voie oronasale ou parentérale à chaque canard du groupe suivant. Effectuez cette opération au moins 4 fois ; vérifiez la présence du virus à chaque passage. Si le virus n'est pas détecté lors de l'un des niveaux de passage, répétez le passage sur un groupe de 10 canards.

Si le 5^e groupe de canards ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 canards recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 canards et d'une répétition du passage sur 10 canards.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant à chaque fois des canards domestiques dont l'âge ne dépasse pas l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque animal n'est pas supérieure au titre en virus minimal qui sera indiqué sur l'étiquette ; utilisez le virus vaccinal présent dans un lot de vaccin préparé à partir du passage le plus atténué utilisé en production.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 30 canards de même origine et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la peste du canard. Administrez le virus vaccinal par une voie qui sera recommandée pour la vaccination à au moins 20 canards. Conservez au minimum 10 canards comme témoins. Après 5 jours, soumettez chaque animal à une épreuve virulente, par une voie appropriée, avec une quantité suffisante de virus virulent de la peste du canard. Observez les animaux au moins 1 fois par jour pendant les 14 jours suivant l'épreuve. Notez le nombre d'animaux morts et le nombre d'animaux survivants présentant des signes cliniques anormaux.

L'essai n'est valable que si au minimum 80 pour cent des canards témoins meurent ou présentent des signes typiques de la peste du canard lors de la période d'observation suivant l'épreuve et au maximum 10 pour cent des animaux témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, lors de la période d'observation suivant l'épreuve, au minimum 80 pour cent des animaux vaccinés survivent et ne présentent aucun signe clinique notable de la peste du canard.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un antisérum monospécifique du virus de la peste du canard, il n'est plus en mesure d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal en l'inoculant dans des œufs de poule embryonnés issus d'élevage EOPS (5.2.2), ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si 1 dose de vaccin contient au moins la quantité de virus qui correspond au titre minimal indiqué sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin, administré par une voie et une méthode recommandées, satisfait à l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3). Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a préalablement été effectué sur un lot représentatif en utilisant une dose vaccinale contenant au maximum le titre minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0065



VACCIN VIVANT DE LA PESTE PORCINE CLASSIQUE PRÉPARÉ SUR CULTURES CELLULAIRES

Vaccinum pestis classicae suillae vivum ex cellulis

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures cellulaires est une préparation obtenue à partir d'une souche de virus de la peste porcine classique qui a perdu son pouvoir pathogène pour le porc par passage *in vivo* et/ou *in vitro* et a été adapté aux cultures cellulaires.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des porcins auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Essai d'innocuité chez les porcelets (section 2-3-1), Essai d'innocuité chez les truies gestantes et essai de recherche de la transmission transplacentaire (section 2-3-2), Non-diffusibilité (section 2-3-3), Augmentation de la virulence (section 2-3-4) et Pouvoir immunogène (section 2-3-5) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et du pouvoir immunogène.

2-3-1. Essai d'innocuité chez les porcelets. Effectuez l'essai pour chaque voie d'administration qui sera recommandée, en utilisant dans chaque cas des porcelets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 8 porcelets en bonne santé et exempts d'anticorps dirigés contre les pestivirus. Administrez à au

moins 8 porcelets une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les porcelets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours. La température corporelle de chaque porcelet vacciné est mesurée sur les 3 jours au minimum précédent l'administration du vaccin, au moment de l'administration, 4 h après, puis quotidiennement pendant au moins 14 jours. Le vaccin satisfait à l'essai si l'augmentation moyenne de la température corporelle pour tous les porcelets n'est pas supérieure à 1,5 °C, si aucun porcelet ne présente une augmentation supérieure à 1,5 °C pendant plus de 3 jours et si aucun porcelet ne présente de signe notable de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. Essai d'innocuité chez les truies gestantes et essai de recherche de la transmission transplacentaire. Effectuez l'essai par une voie d'administration qui sera recommandée, en utilisant au minimum 8 truies ou cochettes, entre les 55^e et 80^e jours de gestation, en bonne santé, du même âge, de la même origine et exemptes d'anticorps dirigés contre les pestivirus. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Administrez à au moins 8 truies ou cochettes une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Notez la température corporelle sur les 3 jours au minimum précédent l'administration du vaccin, au moment de l'administration, 4 h après, puis quotidiennement pendant au moins 15 jours. Observez jusqu'à la mise bas.

Effectuez des essais d'anticorps contre le virus de la peste porcine classique. Aucun anticorps contre le virus de la peste porcine classique n'est détecté dans les sérum prélevés chez les porcelets nouveaux-nés avant la têtée de colostrum. L'essai n'est pas valable si les truies vaccinées ne présentent pas de séroconversion. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucune anomalie n'est notée au cours de la gestation ni chez les porcelets, aucune truie ou coquette ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C pendant plus de 5 jours, et aucune truie ou coquette ne présente de signe notable de maladie, ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-3. Non-diffusibilité. Gardez ensemble pour l'essai au moins 12 porcelets en bonne santé, âgés de 6-10 semaines, de la même origine et exemptes d'anticorps dirigés contre les pestivirus. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Administrez par une voie qui sera recommandée à au moins 6 porcelets une quantité de virus vaccinal au moins équivalente au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin, et gardez au moins 6 porcelets comme témoins de contact. Le mélange des porcelets vaccinés avec les témoins de contact est réalisé 24 h après la vaccination.

Après 45 jours, euthanasiez tous les porcelets. Effectuez des essais appropriés sur les porcelets pour détecter les anticorps de la peste porcine classique. Effectuez des essais appropriés sur les porcelets témoins pour détecter le virus de la peste porcine classique dans les amygdales. Le vaccin satisfait à l'essai si tous les porcelets vaccinés ont des anticorps et si aucun anticorps et aucun virus n'est trouvé chez les témoins.

2-3-4. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des porcelets âgés de 6-10 semaines et exemptes d'anticorps dirigés contre les pestivirus. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque porcelet du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal correspondant au moins au titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Prélevez 1 fois par jour entre le 2^e et le 7^e jour après l'administration du virus vaccinal une quantité appropriée de sang sur chaque

porcelet et mélangez les prélèvements effectués le même jour. Administrez 2 mL du mélange présentant le titre en virus le plus élevé, par une voie qui sera recommandée, à chaque porcelet d'un autre groupe. Effectuez ce passage au moins 4 fois, en vérifiant la présence du virus à chaque passage. Si aucun virus n'est détecté, répétez l'essai. Si du virus est détecté, effectuez une 2^{de} série de passages en administrant 2 mL de sang positif par une voie qui sera recommandée à chaque porcelet d'un groupe de 10 animaux.

Si le 5^e groupe d'animaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 animaux auquel a été administré le matériel utilisé pour le premier passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de la virulence n'est constaté entre le virus récupéré lors du dernier passage et le matériel utilisé pour le premier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 animaux et d'une répétition du passage sur 10 animaux.

2-3-5. Pouvoir immunogène

2-3-5-1. Dose protectrice. L'efficacité du vaccin est exprimée par le nombre de doses protectrices 50 pour cent (DP_{50}) chez le porc contenues dans la dose vaccinale, comme indiqué sur l'étiquette. Le vaccin contient au moins 100 DP_{50} par dose.

Utilisez au moins 1 groupe de porcelets âgés de 6-10 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre les pestivirus. Chaque groupe de porcelets est vacciné avec 1 dilution de dose de vaccin. Utilisez un groupe de porcelets supplémentaire de même âge et de même origine comme témoins. 14 jours après l'injection unique de vaccin, soumettez les animaux à une épreuve virulente en injectant par une voie qui sera recommandée une souche de virus virulent et une dose appropriées, suffisantes pour tuer au minimum 50 pour cent des porcelets non vaccinés en moins de 21 jours. Observez les porcelets pendant 21 jours et enregistrez la température corporelle 3 jours avant l'épreuve et chaque jour suivant l'épreuve pendant 21 jours. La DP_{50} est calculée par les méthodes statistiques habituelles (5.3, par exemple) en tenant compte des porcelets survivants sans signes cliniques de peste porcine, incluant les lésions cutanées ou une augmentation de la température corporelle.

L'essai n'est pas valable si moins de 50 pour cent des porcelets témoins présentent des signes typiques notables de la peste porcine, incluant des lésions cutanées, ou meurent, et si moins de 100 pour cent des porcelets témoins présentent des signes cliniques de la maladie dans les 21 jours suivant l'épreuve. Le vaccin satisfait à l'essai si la dose minimale indiquée sur l'étiquette correspond à au minimum 100 DP_{50} .

2-3-5-2. Protection contre l'infection transplacentaire. Utilisez au moins 8 truies exemptes d'anticorps dirigés contre les pestivirus, réparties de manière aléatoire en un groupe vacciné ($n = 6$) et un groupe témoin ($n = 2$).

Entre le 40^e et le 50^e jour de gestation, toutes les truies placées dans le groupe vacciné sont vaccinées en une injection avec 1 dose de vaccin dont le titre en virus n'est pas supérieur au titre minimal indiqué sur l'étiquette. Au 60^e jour de gestation, toutes les truies sont soumises à une épreuve virulente par une voie qui sera recommandée avec une souche appropriée de virus virulent. Juste avant la mise bas et environ 5-6 semaines après l'épreuve, les truies sont euthanasiées et une recherche du virus de la peste porcine classique est effectuée sur leurs foetus. Des échantillons de sérum des truies et des foetus sont contrôlés pour rechercher la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre le virus de la peste porcine classique. L'isolement du virus de la peste porcine classique est effectué à partir de sang (prélevé sur les truies 7 et 9 jours

après l'épreuve et quand elles sont euthanasiées), et à partir d'une préparation homogénéisée d'organes (rate, reins, noeuds lymphatiques) des foetus.

L'essai n'est pas valable si une ou plusieurs truies vaccinées ne présentent pas de seroconversion après la vaccination et les truies témoins ne présentent pas de seroconversion après l'épreuve, ou si aucun virus n'est trouvé chez plus de 50 pour cent des foetus des truies témoins (en excluant les foetus momifiés).

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun virus n'est trouvé dans le sang des truies vaccinées et chez les foetus des truies vaccinées, et si aucun anticorps dirigé contre le virus de la peste porcine classique n'est trouvé dans le sérum des foetus des truies vaccinées.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. La souche vaccinale est identifiée à l'aide d'une méthode appropriée, en utilisant, par exemple, des anticorps monoclonaux spécifiques de la peste porcine classique.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal dans des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si 1 dose contient au moins le titre minimal en virus indiqué sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-5) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0450



VACCIN VIVANT DE LA PSEUDOPESTE AVIAIRE (MALADIE DE NEWCASTLE)

Vaccinum pseudopestis aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la pseudopeste aviaire est une préparation d'une souche appropriée du virus de la maladie de Newcastle (paramyxovirus aviaire 1). La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets et/ou d'autres espèces aviaires.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiques (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des oiseaux auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Indice de pathogénicité intracérébrale (section 2-3-1), Séquence des acides aminés (section 2-3-2), Innocuité (section 2-3-3), Augmentation de la virulence (section 2-3-4) et Pouvoir immunogène (section 2-3-5) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Indice de pathogénicité intracérébrale. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin. Injectez le virus vaccinal dans la cavité allantoïdienne d'oeufs de poule embryonnés, âgés de 9-11 jours, provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Placez les oeufs en incubation pendant une période appropriée, puis recueillez et mélangez les liquides allantoïdiens. Utilisez au minimum 10 poulets âgés de 1 jour (c'est-à-dire plus de 24 h mais moins de 40 h après l'élosion), provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez à chacun d'eux, par voie intracérébrale, 0,05 mL du mélange de liquides allantoïdiens ; la quantité minimale de virus contenue dans l'inoculum est de $10^{8.0}$ DIO₅₀ ou, si cette valeur est impossible à atteindre, de $10^{7.0}$ DIO₅₀. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 8 jours, en procédant à une évaluation toutes les 24 h. Les poulets reçoivent la note 0 lorsqu'ils présentent un état clinique normal, la note 1 lorsqu'ils présentent des signes cliniques de la pseudopeste aviaire et la note 2 lorsqu'ils meurent. L'indice de pathogénicité intracérébrale est la moyenne des notes attribuées à chaque poulet lors de chaque évaluation au cours des 8 jours d'observation.

Lorsque l'inoculum utilisé possède un titre en virus supérieur ou égal à $10^{8.0}$ DIO₅₀, le virus vaccinal satisfait à l'essai si son indice de pathogénicité intracérébrale n'est pas supérieur à 0,5. Lorsque l'inoculum utilisé possède un titre en virus supérieur ou égal à $10^{7.0}$ DIO₅₀ mais inférieur à $10^{8.0}$ DIO₅₀, le virus vaccinal satisfait à l'essai si son indice de pathogénicité intracérébrale n'est pas supérieur à 0,4.

2-3-2. Séquence des acides aminés. Déterminez, par une méthode appropriée, la séquence d'un fragment d'ARN de virus vaccinal contenant la région qui code pour le site de clivage F0. La séquence des acides aminés encodés qui est obtenue est soit l'une des séquences suivantes :

Site	F2						Site de clivage	F1		
	111	112	113	114	115	116		V	117	118
Gly	Gly	Lys	Gln	Gly	Arg			Leu	Ile	Gly
ou	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Arg		Leu	Ile	Gly
ou	Gly	Glu	Arg	Gln	Glu	Arg		Leu	Val	Gly

soit une séquence équivalente comportant la leucine en position 117 et pas d'acides aminés basiques aux sites 111, 112, 114 et 115.

2-3-3. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination et sur chacune des espèces aviaires auxquelles le vaccin sera destiné, en utilisant dans chaque cas des oiseaux qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. S'il s'agit de poulets, ils proviennent d'un élevage EOPS (5.2.2). S'il s'agit d'espèces aviaires autres que le poulet, utilisez des oiseaux qui ne possèdent pas d'anticorps dirigés

contre le virus de la pseudopeste aviaire. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des oiseaux âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 oiseaux. Pour chaque essai effectué sur des oiseaux âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 oiseaux. Administrez à chaque oiseau une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les oiseaux au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des oiseaux âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au virus vaccinal. Pour les oiseaux âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des oiseaux ne présente de signes anormaux de maladie ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-4. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des oiseaux âgés de 2 semaines au plus. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après. Effectuez l'essai sur l'une des espèces cibles, en choisissant le poulet s'il en fait partie. Pour les essais sur poulets, utilisez des poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Pour les autres espèces, utilisez des oiseaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la pseudopeste aviaire. Administrez à chaque oiseau du 1^{er} groupe, par instillation oculaire, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Placez les oiseaux en observation pendant la durée qui s'est avérée correspondre à une réPLICATION maximale du virus vaccinal, puis euthanasiez-les et préparez pour chacun d'eux une suspension de l'encéphale et d'un autre organe approprié selon le tropisme de la souche (par exemple la muqueuse trachéale entière, l'intestin ou le pancréas). Mélangez ces suspensions et administrez par instillation oculaire 0,05 mL du mélange à chaque oiseau du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 oiseaux.

- Effectuez l'essai de l'indice de pathogénicité intracérébrale (section 2-3-1) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage.
- Effectuez l'essai de la séquence des acides aminés (section 2-3-2) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage.
- Effectuez l'essai de l'innocuité (section 2-3-3) au moyen du matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage.

Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus défavorable du point de vue de l'innocuité et, parmi les espèces aviaires auxquelles le vaccin est destiné, celle réputée la plus sensible à la pseudopeste aviaire.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de la virulence n'est constaté lors des essais 2-3-4A, 2-3-4B et 2-3-4C entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et du virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 oiseaux et d'une répétition du passage sur 10 oiseaux.

2-3-5. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des espèces aviaires auxquelles le vaccin sera destiné, ainsi que pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des oiseaux qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée

à chaque oiseau n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué entre le lot de semence primaire et un lot de vaccin.

2-3-5-1. Vaccins destinés au poulet. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces poulets. Gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant à chacun, par voie intramusculaire, au moins $10^{5.0}$ DL₅₀ embryon de la souche Herts (Weybridge 33/56) du virus de la pseudopeste aviaire. Observez tous les poulets au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de la pseudopeste aviaire. L'essai n'est pas valable si moins de 100 pour cent des témoins meurent dans les 6 jours suivant l'épreuve ou si, dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets vaccinés ou témoins présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des poulets vaccinés ont survécu à l'épreuve sans présenter de signes cliniques notables de la pseudopeste aviaire.

2-3-5-2. Vaccins destinés à d'autres espèces aviaires que le poulet. Utilisez au moins 30 oiseaux de l'espèce cible de la pseudopeste aviaire, de même origine et exempts d'anticorps dirigés contre le paramyxovirus aviaire 1. Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces oiseaux et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les oiseaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie intramusculaire une quantité suffisante d'une souche virulente du paramyxovirus aviaire 1. Observez tous les oiseaux au moins 1 fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre d'oiseaux survivants qui présentent des signes cliniques de la pseudopeste aviaire. L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 90 pour cent des oiseaux témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères de la pseudopeste aviaire,
- ou si dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des oiseaux vaccinés ou témoins présentent des signes cliniques anormaux de maladie ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des oiseaux vaccinés survivent sans présenter de signes cliniques notables de la pseudopeste aviaire. Dans le cas des espèces pour lesquelles des données publiées attestent qu'il n'est pas possible d'atteindre ce niveau de protection, le vaccin satisfait à l'essai si une réduction significative de la morbidité et de la mortalité est observée chez les oiseaux vaccinés, par rapport aux oiseaux témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification

3-1-1. Identification du virus vaccinal. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de la pseudopeste aviaire, il n'est plus en mesure de provoquer l'hémagglutination d'érithrocytes de poulets ni d'infecter des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-1-2. Identification de la souche de virus. Identifiez la souche du virus vaccinal par une méthode appropriée par exemple en utilisant des anticorps monoclonaux.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés, qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Selon les indications, le vaccin satisfait aux exigences de l'un ou des 2 essais prescrits sous Pouvoir immunogène (section 2-3-5) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Si l'essai de la section 2-3-5-2. *Vaccins destinés à d'autres espèces aviaires que le poulet* est réalisé et si le vaccin est recommandé pour plusieurs espèces aviaires, les oiseaux utilisés pour l'essai appartiennent à l'espèce réputée la plus sensible au paramyxovirus avaire 1 parmi celles auxquelles le vaccin est destiné. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0696



VACCIN VIVANT DE LA RHINOTRACHÉITE INFECTIEUSE BOVINE

Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinæ vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine est une préparation d'une ou de plusieurs souches appropriées du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (herpèsvirus bovin 1). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des bovins contre la rhinotrachéite infectieuse bovine, causée par l'herpèsvirus bovin 1.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des bovins auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Pouvoir abortif et passage à travers le placenta (section 2-3-2), Augmentation de la virulence (section 2-3-3) et Pouvoir immunogène (section 2-3-4) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité.

Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 veaux âgés de 3 mois ou de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination si celui-ci est inférieur à 3 mois, exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. Administrez à chaque veau une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant au moins 14 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des veaux ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Pouvoir abortif et passage à travers le placenta.

Utilisez au moins 24 vaches gestantes exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine : 8 sont dans le 4^e mois de gestation, 8 dans le 5^e et 8 dans le 6^e ou le 7^e mois. Administrez à chaque vache par une voie qui sera recommandée une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les vaches au moins une fois par jour jusqu'à la fin de la gestation.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si :

- lorsqu'il se produit un avortement, les recherches du virus de la rhinotrachéite bovine n'indiquent la présence ni de virus ni d'antigènes viraux dans le foetus ou le placenta,
- sur les veaux nés à terme avant la prise de colostrum, une recherche d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite bovine indique que de tels anticorps ne sont pas détectés.

2-3-3. Augmentation de la virulence.

Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des veaux âgés de 3 mois ou de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination si celui-ci est inférieur à 3 mois, et exempt d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme il est décrit ci-après.

Effectuez des prélèvements appropriés chez les veaux ayant servi à l'essai de l'innocuité, au moment où le virus vaccinal est aisément détectable, vérifiez la présence et le titre du virus dans ces prélèvements et mélangez-les. Administrez à chaque veau du 1^{er} groupe, par voie intranasale, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolation du virus pour les passages décrits ci-après. Administrez le virus par voie intranasale à chaque veau du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 veaux.

Si le 5^e groupe de veaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe

d'au moins 8 veaux auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage. Le virus vaccinal satisfait aussi à l'essai si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 veaux et d'une répétition du passage sur 10 veaux.

2-3-4. Pouvoir immunogène.

Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des veaux âgés de 2-3 mois. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque veau n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au moins 7 veaux exempt d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 veaux, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 2 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les veaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve et en particulier les signes respiratoires et l'excrétion virale (par écouvillonnage de la cavité nasale ou par lavage trachéobronchique).

L'essai n'est pas valable si les témoins ne présentent pas de signes typiques de la maladie tels que fièvre, jetage, larmoiement et ulcération de la muqueuse nasale.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve :

- les veaux vaccinés présentent tout au plus des signes bénins,
- chez au moins 4 des 5 veaux vaccinés, le titre maximal en virus dans le mucus nasal est inférieur à la moyenne des titres maximaux trouvés chez les veaux témoins d'au moins 100 fois, et
- la moyenne du nombre de jours où le virus est excrété est inférieure d'au moins 3 jours chez les veaux vaccinés par rapport aux témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification.

Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique, il n'est plus en mesure d'infecter des cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique.

Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7).

Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5).

Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus.

Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées à une température qui favorise la multiplication du virus. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité.

Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-4) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.



07/2020:2461

VACCIN VIVANT DE LA RHINOTRACHÉITE INFECTIEUSE POUR LA DINDE

*Vaccinum rhinotracheitidis infectivae vivum
ad meleagrem*

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde est une préparation d'une souche appropriée du virus de la rhinotrachéite de la dinde. La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des dindes contre la rhinotrachéite infectieuse de la dinde.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des dindes auxquelles le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité

Innocuité pour le tractus respiratoire. Effectuez l'essai sur des dindes ayant au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite de la dinde. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des dindes âgées de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 dindes. Pour chaque essai effectué sur des dindes âgées de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 dindes. Administrez à chaque dinde, par voie oculonasale, une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les dindes au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours et relevez leurs signes cliniques individuellement à l'aide d'une grille de cotation. Il convient de tenir compte de la mortalité dans le calcul des notes cliniques. Notez la mort de toute dinde et détectez les lésions éventuelles du tractus respiratoire.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des dindes âgées de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au virus vaccinal. Pour les dindes âgées de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucune dinde vaccinée ne présente de signes notables de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

Les notes cliniques sont utilisées pour l'essai décrit sous 2-3-2.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des dindes âgées de moins de 3 semaines et exemptes d'anticorps dirigés contre le virus

de la rhinotrachéite de la dinde. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez des passages comme décrit ci-après.

Administrez à chaque dinde du 1^{er} groupe, par voie oculonasale, une quantité de virus vaccinal permettant la récupération du virus pour les passages décrits ci-après. Après 2-6 jours, préparez une suspension à partir de la muqueuse des cornets nasaux ou de la trachée supérieure, ou à partir d'écouillons oropharyngiens ou trachéaux, d'au moins 5 dindes inoculées et mélangez les suspensions obtenues. Administrez par voie oculonasale 0,1 mL du mélange d'échantillons à chaque dinde du groupe suivant. Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 dindes.

Si le 5^e groupe de dindes ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire pour le tractus respiratoire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 dindes recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence (ou un léger accroissement dans le cas d'un vaccin ayant satisfait à l'essai d'innocuité décrit dans la section 2-3-1) n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 dindes et d'une répétition du passage sur 10 dindes.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des dindes qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et qui sont exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite de la dinde. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque dinde n'est pas supérieure au titre minimal qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Protection clinique contre une épreuve virulente. Utilisez au moins 30 dindes de même origine et exemptes d'anticorps dirigés contre le virus de la rhinotrachéite de la dinde. Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 dindes selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez toutes les dindes à une épreuve virulente en leur administrant par voie oculonasale une quantité suffisante d'une souche virulente appropriée du virus de la rhinotrachéite de la dinde. Observez les dindes au moins 1 fois par jour pendant 10 jours et relevez leurs signes cliniques individuellement. Notez la mort de toute dinde et détectez les lésions éventuelles du tractus respiratoire.

L'essai n'est pas valable si une ou plusieurs des situations suivantes se présentent :

- moins de 80 pour cent des dindes non vaccinées présentent des signes caractéristiques de maladie respiratoire suite à l'épreuve virulente avec le virus de la rhinotrachéite de la dinde,
- dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des dindes vaccinées ou témoins présentent des signes anormaux de maladie ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des dindes vaccinées survivent sans présenter de signes cliniques typiques ni de lésions caractéristiques d'une infection par le virus de la rhinotrachéite de la dinde.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum spécifique du virus de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde du sous-groupe concerné, il n'est plus en mesure d'infecter les cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquelles il est inoculé. Le vaccin peut également être identifié à l'aide de techniques de biologie moléculaire appropriées (par exemple par RT-PCR).

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si 1 dose contient au moins le titre minimal en virus vaccinal indiqué sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1206



VACCIN VIVANT DE LA RHINOTRACHÉITE VIRALE DU CHAT

Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat est une préparation d'une souche appropriée du virus de la rhinotrachéite du chat (virus herpès félin type 1). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chats contre la rhinotrachéite virale du chat.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chats auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 chats de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps dirigés contre l'herpèsvirus félin type 1. Administrez à chaque chat une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les chats au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chat ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des chats exempts d'anticorps dirigés contre l'herpèsvirus félin type 1. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chat du 1^{er} groupe, par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolation du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 2-4 jours, prélevez le mucus nasal, les amygdales et les ganglions lymphatiques locaux et la trachée de chaque chat. Mélangez-les, broyez-les dans 10 mL de solution saline tamponnée puis laisser décanter. Administrez 1 mL du surnageant par voie intranasale à chacun des chats du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 chats.

Si le 5^e groupe de chats ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 chats auquel a été administré le matériel utilisé pour le premier passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chats et d'une répétition du passage sur 10 chats.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chat n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 20 chats, âgés de 8-12 semaines, exempts d'anticorps dirigés contre l'herpèsvirus félin type 1. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 chats, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 4 semaines, soumettez tous les chats à une épreuve virulente en leur administrant par voie intranasale une quantité de suspension d'une forme virulente de l'herpèsvirus félin type 1, suffisante pour provoquer des signes typiques de maladie tels que fièvre, écoulement nasal, toux. Observez les chats au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Effectuez un lavage nasal quotidien du 2^e au 14^e jour suivant l'épreuve virulente afin de déterminer l'excrétion du virus. Relevez quotidiennement la température ainsi que les signes de maladie selon la grille de cotation ci-dessous.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, la notation des chats vaccinés est inférieure de façon significative à celle des témoins.

07/2020:1956



Signes observés	Cote
Mort	10
Etat dépressif	2
Température :	
39,5-40,0 °C	1
≥ 40,0 °C	2
≤ 37,0 °C	3
Glossite	3
Ecoulement nasal léger	1
Ecoulement nasal abondant	2
Toux	2
Eternuements	1
Eternuements paroxystiques	2
Ecoulement oculaire léger	1
Ecoulement oculaire abondant	2
Conjonctivite	2
Perte de poids ≥ 5,0 pour cent	5
Excrétion virale (nombre total de jours) :	
≤ 4 jours	1
5-7 jours	2
> 7 jours	3

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. **Identification.** Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique, il n'est plus en mesure d'infecter des cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-2. **Contamination bactérienne et fongique.** Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. **Mycoplasmes** (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. **Agents étrangers** (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. **Titre en virus.** Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées et à une température qui favorise la multiplication du virus. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. **Activité.** Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

VACCIN VIVANT DE LA TÉNOSYNOVITE VIRALE AVIAIRE

Vaccinum tenosynovitidis viralis aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire est une préparation d'une souche appropriée du virus de la ténosynovite virale aviaire (orthoréovirus aviaire). La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. **Cultures cellulaires.** Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. **Innocuité.** Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et proviennent d'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 poulets. Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 poulets. Administrez à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 21 jours. Procédez à un examen histologique des articulations et des gaines tendineuses de la patte à la fin de la période d'observation (pour servir de base à la comparaison de l'essai d'accroissement de virulence).

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au virus vaccinal. Pour les poulets âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au vaccin.

2-3-2. **Augmentation de la virulence.** Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des poussins âgés de 1 jour et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par une voie appropriée, une quantité de virus vaccinal permettant un

réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Euthanasiez les poulets au moment où la concentration en virus dans le matériel le plus approprié (par exemple tendons, gaines tendineuses et liquides exsudés des articulations tibio-métatarsiennes, rate) est suffisante. Préparez pour chaque poulet une suspension de ce matériel. Mélangez les suspensions et administrez 0,1 mL du mélange à chaque poulet du groupe suivant, par la voie la plus susceptible de conduire à un accroissement de virulence. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets.

Si le 5^e groupe de poulets ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 poulets recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de la virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le vaccin par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces poulets. Gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant à chacun, par une voie appropriée, une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la ténosynovite virale aviaire. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre d'animaux survivants qui présentent des signes cliniques de la ténosynovite virale aviaire. Si l'épreuve est administrée par voie intraplantaire, une enflure passagère du coussinet plantaire dans les 5 jours suivant l'épreuve peut être considérée comme non spécifique. A la fin de la période d'observation, euthanasiez tous les poulets survivants et procédez à un examen macroscopique et/ou microscopique pour rechercher des lésions (par exemple exsudats et enflure) des articulations et des gaines tendineuses de la patte.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 80 pour cent des témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères de la ténosynovite virale aviaire ou présentent des lésions macroscopiques et/ou microscopiques des articulations et des gaines tendineuses de la patte,
- ou dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des poulets vaccinés survivent sans présenter de signes cliniques notables de la ténosynovite virale aviaire ni de lésions macroscopiques et/ou microscopiques des articulations et des gaines tendineuses de la patte.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunomarquage sur des cultures cellulaires sensibles à l'aide d'anticorps monoclonaux, afin de démontrer la présence du virus vaccinal indiqué sur l'étiquette.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins destinés à une administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés qui ne sont pas destinés à une administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez un essai quantitatif pour le contrôle de la contamination bactérienne et fongique ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait à l'essai décrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3), lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai d'activité sur chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0649



VACCIN VIVANT DE LA VARIOLE DES GALLINACÉS

Vaccinium variolae gallinaceae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de la variole des gallinacés est une préparation d'une souche appropriée de virus de la variole aviaire. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des poulets.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des œufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 poulets. Pour chaque essai effectué sur des poulets âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 poulets. Administrez à chaque poulet une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des poulets âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les poulets âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe une quantité de virus vaccinal par une voie appropriée permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après 4-7 jours, préparez pour chaque poulet une suspension de prélèvements provenant des lésions cutanées provoquées. Mélangez ces suspensions et administrez par scarification cutanée de la crête ou d'une autre partie du corps dénuée de plumes, ou par une autre méthode appropriée, 0,2 mL du mélange à chaque poulet du groupe suivant. Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poulets.

Si le 5^e groupe de poulets ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 poulets recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poulets et d'une répétition du passage sur 10 poulets.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies d'administration et des méthodes d'administration qui seront recommandées en utilisant dans chaque cas des

poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin. Utilisez au moins 30 poulets de même origine et provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées au moins à 20 de ces poulets et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après 21 jours, soumettez tous les poulets à une épreuve virulente en leur administrant par voie folliculaire une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de la variole des gallinacés. Observez tous les poulets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de la variole des gallinacés. Examinez chacun des poulets survivants pour rechercher des lésions macroscopiques : lésions cutanées de la crête, du fanon et d'autres surfaces cutanées dépourvues de plumes, et lésions diphériques des membranes muqueuses de la région de l'oropharynx.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 90 pour cent des poulets témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères de la variole des gallinacés, notamment des lésions macroscopiques notables de la peau et des membranes muqueuses de la région de l'oropharynx,
- et/ou, dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 90 pour cent des poulets vaccinés survivent sans présenter de signes cliniques notables de la variole des gallinacés, notamment des lésions macroscopiques de la peau et des membranes muqueuses de la région de l'oropharynx.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunomarquage sur des cultures cellulaires sensibles à l'aide d'anticorps monoclonaux, afin de démontrer la présence du virus vaccinal indiqué sur l'étiquette. Pour les souches adaptées aux oeufs, inoculez le vaccin dans des oeufs et notez les lésions caractéristiques.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection, scarification ou transfixion satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs embryonnés, qui ne sont pas pour administration par injection, scarification ou transfixion satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et par une méthode recommandées, et selon le schéma recommandé. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:0588



VACCIN VIVANT DE L'ENCÉPHALOMYÉLITE INFECTIEUSE AVIAIRE

Vaccinum encephalomyelitidis infectivae
aviariae vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire est une préparation d'une souche appropriée du virus de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire. La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à être administrés à des poulets reproducteurs, hors période de ponte pour la protection passive de leur progéniture à venir et/ou pour la prévention de la transmission du virus par les oeufs.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des poulets auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, sur des poulets reproducteurs hors période de ponte qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 8 poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Administrez à chacun d'eux une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours.

L'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique. Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des poulets ne présente de signes anormaux ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des poulets âgés de 1 jour et issus d'un élevage EOPS (5.2.2). Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque poulet du 1^{er} groupe, par une voie et une méthode qui seront recommandées, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Après 5-7 jours, préparez une suspension de tissu cérébral de chaque poussin. Mélangez ces suspensions, et administrez par voie orale un volume approprié du mélange à chaque poussin du groupe suivant. Procédez ainsi à au moins 4 passages, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 poussins.

Si le 5^e groupe de poussins ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 poussins recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 poussins et d'une répétition du passage sur 10 poussins.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Si le vaccin est recommandé pour la protection passive de la progéniture à venir, effectuez l'essai 2-3-3-1. Si le vaccin est recommandé pour la prévention de la transmission du virus par les oeufs, effectuez l'essai 2-3-3-2. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées, en utilisant dans chaque cas des poulets provenant d'un élevage EOPS (5.2.2), qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque poulet n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

2-3-3-1. Immunité passive chez le poussin. Vaccinez au moins 20 poules provenant d'un élevage EOPS (5.2.2). Maintenez séparément au moins 10 poules, de même âge et de même origine, comme témoins. Au pic de ponte, faites éclore au moins 25 poulets des oeufs provenant de poules vaccinées et 10 poulets des oeufs provenant de poules non vaccinées. A l'âge de 2 semaines, soumettez à une épreuve virulente tous les poulets en leur administrant par voie intracérébrale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de l'encéphalomyélite aviaire. Observez les poulets au moins 1 fois par jour pendant 21 jours après l'épreuve. Notez les morts et le nombre de poulets survivants qui présentent des signes cliniques de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 80 pour cent des poulets témoins meurent ou présentent des signes cliniques sévères de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire,
- et/ou, dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 15 pour cent des poulets témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, au moins 80 pour cent des poulets provenant de poules vaccinées survivent sans présenter de signes cliniques notables de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.

2-3-3-2. Immunité passive chez l'embryon. Vaccinez au moins 20 poules provenant d'un élevage EOPS (5.2.2.). Maintenez séparément au moins 10 poules comme témoins. Au pic de ponte, incubez au moins 36 oeufs issus des 2 groupes, vaccinés et témoins, puis effectuez un essai de sensibilité de l'embryon. Inoculez à chaque oeuf par voie vitelline au 6^e jour d'incubation 100 DIO₅₀ de la souche Van Roekel de virus de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire. 12 jours après l'inoculation, procédez à une recherche des lésions spécifiques de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire au niveau des embryons (atrophie musculaire). La mortalité des premières 24 h est considérée comme non spécifique.

L'essai n'est pas valable si moins de 80 pour cent des embryons peuvent être évalués ou si moins de 80 pour cent des embryons témoins présentent des lésions de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si au moins 80 pour cent des embryons du groupe vacciné ne présentent aucune lésion de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire, il n'est plus en mesure d'infecter des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins destinés à une administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs embryonnés, qui ne sont pas destinés à une administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez un essai quantitatif pour le contrôle de la contamination bactérienne et fongique ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des oeufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. En fonction des indications, le vaccin satisfait aux exigences de l'un ou des 2 essais prescrits sous Pouvoir immunogène (sections 2-3-3-1, 2-3-3-2) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1315



VACCIN VIVANT DE L'HÉPATITE VIRALE DU CANARD, TYPE I

Vaccinum hepatitis viralis anatis stirpis I vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I, est une préparation d'une souche appropriée du virus de l'hépatite virale du canard, type I. La présente monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des canards reproducteurs en vue d'assurer une protection passive de leur descendance et/ou à l'immunisation active des canetons.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés ou en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Oeufs de poule embryonnés. Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs de poule embryonnés, ils proviennent d'élevages exempts de microorganismes pathogènes spécifiés (EOPS) (5.2.2).

2-2-2. Cultures cellulaires. Si le virus vaccinal est multiplié dans des cultures cellulaires, elles sont conformes aux spécifications pour les cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des canards auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des canards domestiques (*Anas platyrhynchos*) réceptifs qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et qui ne possèdent pas d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite virale du canard, type I. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur des canetons âgés de moins de 3 semaines, utilisez au minimum 10 canetons. Pour chaque essai effectué sur des canetons âgés de plus de 3 semaines, utilisez au minimum 8 canetons. Administrez à chaque caneton une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les canetons au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

L'essai n'est pas valable si plus de 10 pour cent des canetons âgés de moins de 3 semaines présentent des signes anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin. Pour les canetons âgés de plus de 3 semaines, l'essai n'est pas valable en cas de mortalité non spécifique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun des canetons ne présente de signes anormaux, ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai selon le chapitre général 5.2.6 en utilisant des canetons domestiques âgés de 1 jour et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de

l'hépatite virale du canard, type I. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Administrez à chaque caneton du 1^{er} groupe, par voie oronasale, une quantité de virus vaccinal permettant de réisoler le virus lors des passages décrits ci-dessous. 2-4 jours plus tard, effectuez sur chaque caneton un prélèvement de tissus hépatiques. Réunissez les échantillons prélevés. Administrez par voie oronasale 1 mL de cette suspension hépatique à chaque caneton du groupe suivant. Effectuez l'opération à 4 reprises, en vérifiant la présence du virus à chaque passage. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage sur un groupe de 10 canetons. Observez les animaux qui ont reçu le dernier passage au moins 1 fois par jour pendant 21 jours.

Si le 5^e groupe de canetons ne présente aucun signe d'augmentation de la virulence indiquant une réversion lors de la période d'observation, aucun essai supplémentaire n'est nécessaire. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 10 canetons recevant le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable recevant le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage, ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 5 canetons et d'une répétition du passage sur 10 canetons.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des canards domestiques qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque oiseau n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette, et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

2-3-3-1. Vaccins destinés à l'immunisation passive des canetons. Utilisez au moins 15 canes pondeuses ou canes destinées à la ponte, selon le cas, de même origine et ne possédant pas d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite du canard, type I. Vaccinez au moins 10 de ces canes selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. A partir de 4 semaines à compter du début de la ponte, collectez les œufs embryonnés provenant des canes vaccinées et des canes témoins, et placez-les en incubation. A l'âge de 1 semaine, soumettez à une épreuve virulente au moins 20 canetons représentatifs du groupe des canes vaccinées et au moins 10 canetons issus des canes témoins en leur administrant par voie oronasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de l'hépatite virale du canard, type I. Observez les canetons au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre de canetons survivants qui présentent des signes cliniques de l'hépatite virale du canard.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 70 pour cent des canetons issus de canes témoins meurent ou présentent des signes typiques de la maladie,
- et/ou si, dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de la collecte des œufs, plus de 10 pour cent des canes témoins ou vaccinées présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, le taux de protection relatif calculé à l'aide de l'expression suivante est d'au moins 80 pour cent :

$$\frac{V - C}{100 - C} \times 100$$

V = pourcentage de canetons éprouvés, issus de canes vaccinées, qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter de signes cliniques de la maladie,

C = pourcentage de canetons éprouvés, issus de canes témoins non vaccinées, qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter de signes cliniques de la maladie.

2-3-3-2. Vaccins destinés à l'immunisation active des canetons.

Utilisez au moins 30 canetons de même origine et ne possédant pas d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite du canard, type I. Administrez le virus vaccinal par l'une des voies qui seront recommandées à au moins 20 de ces canetons et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Après au moins 5 jours, soumettez tous les canetons à une épreuve virulente en leur administrant par voie oronasale une quantité suffisante d'une forme virulente du virus de l'hépatite virale du canard, type I. Observez tous les canetons au moins 1 fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Notez les morts et le nombre d'animaux survivants qui présentent des signes cliniques de l'hépatite virale du canard.

L'essai n'est pas valable si :

- au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, moins de 70 pour cent des canetons témoins meurent ou présentent des signes typiques de la maladie,
- et/ou si, dans l'intervalle de temps séparant la vaccination de l'épreuve, plus de 10 pour cent des canetons témoins ou vaccinés présentent des signes cliniques anormaux ou meurent de causes non attribuables au vaccin.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, le taux de protection relatif calculé à l'aide de l'expression suivante est d'au moins 80 pour cent :

$$\frac{V - C}{100 - C} \times 100$$

V = pourcentage de canetons vaccinés, puis soumis à l'épreuve virulente, qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter de signes cliniques de la maladie,

C = pourcentage de canetons témoins soumis à l'épreuve virulente qui survivent jusqu'à la fin de la période d'observation sans présenter de signes cliniques de la maladie.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin, dilué si nécessaire, est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum monospécifique du virus de l'hépatite virale du canard, type I, il n'est plus en mesure d'infecter des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou des cultures cellulaires sensibles (5.2.4) auxquels il est inoculé.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Les vaccins pour administration par injection satisfont à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

Les vaccins congelés ou cryodesséchés produits sur des œufs embryonnés qui ne sont pas pour administration par injection satisfont soit à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062) soit à l'essai suivant : effectuez le contrôle de la contamination bactérienne et fongique par une technique quantitative ; effectuez des essais pour identifier les microorganismes retrouvés dans le vaccin ; le vaccin ne contient pas de microorganisme pathogène et contient au maximum 1 microorganisme non pathogène par dose.

Tout diluant utilisé pour la reconstitution du vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des œufs de poule embryonnés provenant d'un élevage EOPS (5.2.2) ou à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Selon les indications, le vaccin satisfait aux exigences de l'un ou des 2 essais prescrits sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

4. ÉTIQUETAGE

S'il a été démontré que le virus vaccinal peut présenter un retour à la virulence, l'étiquette indique les précautions nécessaires afin d'éviter la transmission de virus virulent à des canetons non vaccinés.

07/2020:1176



VACCIN VIVANT DU VIRUS PARAINFLUENZA BOVIN

Vaccinum viri parainfluenzae bovini vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant du virus parainfluenza bovin est une préparation d'une souche appropriée du virus parainfluenza 3 bovin. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des bovins contre l'infection par le virus parainfluenza bovin.

2. PRODUCTION

2-1. PREPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des bovins auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 veaux de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et de préférence exempts d'anticorps dirigés contre le virus parainfluenza 3 bovin ou, dans des cas justifiés, utilisez des veaux ayant un très faible taux de ces anticorps, qui n'ont pas été vaccinés contre le virus parainfluenza bovin et pour

qui l'administration du vaccin n'entraîne pas de réponse anamnestique. Administrez à chaque veau une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans une dose de vaccin. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant au moins 14 jours. Enregistrez leur température corporelle pendant le jour précédent la vaccination, au moment de la vaccination et pendant les 4 jours suivants.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai s'il n'est constaté aucune variation anormale de la température corporelle et si aucun des veaux ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des veaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus parainfluenza 3 bovin. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme il est décrit ci-après.

Administrez à chaque veau du 1^{er} groupe, par voie intranasale, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolation du virus pour les passages décrits ci-après. A partir du 3^e jour après l'administration du virus et jusqu'au 7^e jour, effectuez quotidiennement des écouvillonnages de la cavité nasale et mettez les prélèvements en suspension dans 5 mL au maximum d'un milieu approprié. Inoculez ces suspensions à des cultures cellulaires pour vérifier la présence du virus. Administrez environ 1 mL de celles de ces suspensions qui, d'après le titrage en cultures cellulaires, possèdent le titre en virus le plus élevé, à chacun des veaux du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 veaux.

Si le 5^e groupe de veaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 veaux auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ; on tiendra compte du titre en virus obtenu dans les prélèvements de la cavité nasale. Le virus vaccinal satisfait aussi à l'essai si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 veaux et d'une répétition du passage sur 10 veaux.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des veaux de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque veau n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 10 veaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus parainfluenza 3 bovin ; des veaux ayant un faible taux d'anticorps contre le virus parainfluenza 3 bovin peuvent être utilisés s'il a été démontré que l'essai est valable dans ces conditions. Effectuez des prélèvements de sérum sur les veaux avant la vaccination, 7 jours et 14 jours après la vaccination et juste avant l'épreuve virulente. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 veaux, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les veaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie respiratoire une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du virus parainfluenza 3 bovin à un niveau de passage faible. Observez

les veaux au moins une fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve, en particulier les signes respiratoires et l'excréition virale (par écouvillonnage de la cavité nasale ou par lavage trachéobronchique).

L'essai n'est pas valable si des recherches d'anticorps contre le virus paraïnfluenza 3 bovin effectuées sur les sérum indiquent la présence d'une infection intercurrente par le virus pendant l'essai ou si plus de 2 veaux témoins ne présentent pas d'excration du virus d'épreuve comme en témoignent les échantillons prélevés par écouvillonnage de la cavité nasale ou par lavage trachéobronchique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, chez les veaux vaccinés par rapport au groupe témoin, il y a une réduction significative du titre moyen et de la durée moyenne d'excration du virus, et une réduction notable des signes locaux et généraux (si le virus d'épreuve employé provoque de tels signes).

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunomarquage avec un immunosérum monospécifique sur des cultures cellulaires sensibles.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1955



VACCIN VIVANT DU VIRUS PARAÏNFLUENZA CANIN

Vaccinum paraïnfluenzae viri canini vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant du virus paraïnfluenza canin est une préparation d'une souche appropriée de virus paraïnfluenza d'origine canine. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des chiens contre les signes respiratoires de l'infection par le virus paraïnfluenza d'origine canine.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des chiens auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténue présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 chiens de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination, exempts d'anticorps dirigés contre le virus paraïnfluenza d'origine canine. Administrez à chaque chien une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les chiens au moins 1 fois par jour pendant au moins 14 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun chien ne présente de réaction anormale, locale ou générale, de signes de maladie ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6 en utilisant des chiens âgés de 5-7 semaines et exempts d'anticorps dirigés contre le virus paraïnfluenza d'origine canine. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme décrit ci-après.

Inoculez à chaque chien du 1^{er} groupe, par voie intranasale et par une voie qui sera recommandée, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. Choisissez, parmi les voies d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, celle réputée la plus favorable au retour à la virulence. Après 3-10 jours, préparez une suspension d'écouvillonnages de la cavité nasale de chaque chien. Administrez par voie intranasale 1 mL des suspensions des écouvillonnages contenant la quantité maximale de virus à chacun des chiens du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, renouvez le passage par administration à un groupe de 10 chiens.

Si le 5^e groupe de chiens ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 chiens auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ou si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 chiens et d'une répétition du passage sur 10 chiens.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des chiens de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque chien n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténue qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 15 chiens exempts d'anticorps dirigés contre le virus paraïnfluenza d'origine canine. Administrez le virus vaccinal à au moins 10 chiens, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme

témoins. Après au moins 20-22 jours, soumettez tous les chiens à une épreuve virulente en leur administrant par voie intratrachéale ou intranasale une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du virus parainfluenza d'origine canine. Observez les chiens au moins une fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve. Effectuez des écouvillonnages ou des lavages de la cavité nasale journallement du 2^e au 10^e jour suivant l'épreuve et effectuez une recherche de virus dans les échantillons. Utilisez une grille de cotation pour enregistrer l'incidence de toux pour chaque chien.

L'essai n'est pas valable si plus d'un chien témoin ne présente ni toux ni excrétion du virus d'épreuve.

Le vaccin satisfait à l'essai si les notes de toux ou l'excrétion virale sont réduites de façon significative chez les chiens vaccinés par rapport aux chiens témoins.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, effectuez un essai par immunofluorescence sur des cultures cellulaires sensibles avec un immunosérum monospécifique.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1177



VACCIN VIVANT DU VIRUS SYNCYTIAL RESPIRATOIRE BOVIN

Vaccinum viri syncytialis meatus spiritus bovini vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin est une préparation d'une souche appropriée du virus syncytial respiratoire bovin. Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des bovins contre l'infection par le virus syncytial respiratoire bovin.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal possède une innocuité (5.2.6) et une efficacité (5.2.7) satisfaisantes vis-à-vis des bovins auxquels le vaccin est destiné.

Les essais décrits ci-après sous Innocuité (section 2-3-1), Augmentation de la virulence (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être effectués lors de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité.

2-3-1. Innocuité. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination, en utilisant dans chaque cas des veaux de l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténué présent dans un lot de vaccin.

2-3-1-1. Essais de laboratoire. Pour chaque essai, utilisez au minimum 5 veaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus syncytial respiratoire bovin. Administrez à chaque veau une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 dose de vaccin. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant au moins 14 jours. Enregistrez leur température corporelle pendant le jour précédent la vaccination, au moment de la vaccination et pendant les 7 jours suivants.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai s'il n'est constaté aucune variation anormale de la température corporelle et si aucun des veaux ne présente de réaction anormale, locale ou générale, ni ne meurt de causes attribuables au virus vaccinal.

2-3-1-2. Essais sur le terrain. Les veaux utilisés dans les essais sur le terrain servent également à évaluer l'incidence de réactions d'hypersensibilité chez les veaux vaccinés suite à une exposition ultérieure au vaccin ou au virus sauvage. Le vaccin satisfait à l'essai s'il n'est pas associé à une incidence anormale de réactions d'hypersensibilité immédiate.

2-3-2. Augmentation de la virulence. Effectuez l'essai conformément au chapitre général 5.2.6, en utilisant des veaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus syncytial respiratoire bovin. Si les propriétés du virus vaccinal permettent des passages successifs sur 5 groupes par propagation naturelle, cette méthode peut être utilisée, sinon, effectuez un passage comme il est décrit ci-après.

Inoculez à chaque veau du 1^{er} groupe, par voie intranasale, une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après. A partir du 3^e jour après l'administration du virus et jusqu'au 7^e jour, effectuez quotidiennement des écouvillonnages de la cavité nasale de chaque veau et mettez les prélèvements en suspension dans 5 mL, au maximum, d'un milieu approprié. Inoculez ces suspensions à des cultures cellulaires pour vérifier la présence du virus. Administrez environ 1 mL de celles de ces suspensions qui, d'après le titrage en cultures cellulaires, possèdent le titre en virus le plus élevé, à chacun des veaux du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant à chaque fois la présence du virus. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 veaux.

Si le 5^e groupe de veaux ne présente aucun signe d'une augmentation de la virulence indiquant une réversion pendant la période d'observation, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais supplémentaires. Sinon, effectuez un essai d'innocuité supplémentaire et comparez les signes cliniques et autres paramètres pertinents entre un groupe d'au moins 8 veaux auquel a été administré le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et un autre groupe semblable auquel a été administré le virus récupéré lors du dernier passage où le réisolement a été possible.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun signe d'accroissement de virulence n'est constaté entre le matériel utilisé pour le 1^{er} passage et le virus récupéré lors du dernier passage ; on tiendra compte du titre en virus obtenu dans les

07/2020:0746



prélèvements de la cavité nasale. Le virus vaccinal satisfait aussi à l'essai si le virus n'est pas retrouvé à l'issue d'un passage initial sur 2 veaux et d'une répétition du passage sur 10 veaux.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour chacune des voies et des méthodes d'administration qui seront recommandées pour la vaccination en utilisant dans chaque cas des veaux de l'âge minimal qui sera recommandé. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque veau n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténue qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 10 veaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus syncytial respiratoire bovin. Effectuez des prélèvements de sérum sur les veaux avant la vaccination, 7 jours et 14 jours après la vaccination et juste avant l'épreuve virulente. Administrez le virus vaccinal à au moins 5 veaux, selon le schéma qui sera recommandé et gardez-en au minimum 5 autres comme témoins. Après 20-22 jours, soumettez tous les veaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie respiratoire une quantité suffisante de suspension d'une forme virulente du virus syncytial respiratoire bovin à un niveau de passage faible. Observez les veaux au moins une fois par jour pendant 14 jours à compter de l'épreuve et en particulier les signes respiratoires et l'excrétion virale (par écouvillonnage de la cavité nasale ou par lavage trachéobronchique).

L'essai n'est pas valable si des anticorps dirigés contre le virus respiratoire syncytial bovin sont trouvés dans un échantillon prélevé sur les veaux témoins avant l'épreuve ou si plus de 2 veaux témoins ne présentent pas d'excrétion du virus d'épreuve comme indiqué par les échantillons prélevés par écouvillonnage de la cavité nasale ou par lavage trachéobronchique.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si, chez les veaux vaccinés, au cours de la période d'observation suivant l'épreuve, l'excrétion moyenne du virus et le temps moyen d'excrétion sont réduits de façon significative par rapport au groupe témoin, et il y a une réduction notable des signes locaux et généraux (si le virus d'épreuve employé provoque de tels signes).

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification. Le vaccin est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple effectuez un essai par immunomarquage avec un immunosérum monospécifique sur des cultures cellulaires sensibles.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin, y compris le diluant éventuellement utilisé pour la reconstitution, satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans 1 dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

VACCIN VIVANT ORAL DE LA RAGE POUR RENARDS ET CHIENS VIVERRINS

Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem et nyctereutem

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant oral de la rage pour renards (*Vulpes vulpes*) et chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*) est une préparation d'une souche immunogène appropriée du virus atténue de la rage. La souche de virus porte un ou plusieurs marqueurs génétiques stables qui permettent de distinguer la souche vaccinale des autres souches de virus de la rage. Le vaccin est incorporé dans un appât d'une manière qui permet d'effectuer aseptiquement les essais prescrits ci-après. L'enveloppe constituant l'appât, appétent pour l'espèce cible, peut contenir un biomarqueur (tétracycline, par exemple). Cette monographie s'applique aux vaccins destinés à l'immunisation active des renards, ou des renards et des chiens viverrins contre la rage.

2. PRODUCTION

2-1. PRÉPARATION DU VACCIN

Le virus vaccinal est multiplié en cultures cellulaires. La suspension virale est récoltée en une ou plusieurs fois dans les 14 jours qui suivent l'inoculation. Plusieurs récoltes d'une même culture peuvent être réunies et considérées comme une récolte unique. Un stabilisant approprié peut lui être ajouté.

2-2. SUBSTRAT DE MULTIPLICATION DU VIRUS

2-2-1. Cultures cellulaires. Les cultures cellulaires satisfont aux exigences relatives aux cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4).

2-3. CHOIX DU VIRUS VACCINAL

Il doit être démontré que le virus vaccinal est satisfaisant quant à son innocuité (5.2.6) pour les espèces cibles et les autres espèces, et son efficacité (5.2.7) vis-à-vis des espèces auxquelles le vaccin est destiné. La caractérisation génétique du virus vaccinal est effectuée par un séquençage du génome. Les essais décrits ci-après sous Innocuité de la souche de virus (section 2-3-1), Stabilité du marqueur génétique (section 2-3-2) et Pouvoir immunogène (section 2-3-3) peuvent être utilisés pour établir l'innocuité et l'efficacité.

Dans les conditions naturelles et expérimentales, la souche du virus ne se propage pas d'un animal à un autre chez les rongeurs sauvages.

2-3-1. Innocuité de la souche de virus. Administrez la souche de virus par voie orale. Utilisez le virus vaccinal au niveau de passage le moins atténue présent dans un lot de vaccin.

Pour chaque essai effectué sur l'espèce cible (renards, ou renards et chiens viverrins), utilisez au minimum 20 animaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus rabique. Administrez par voie orale à chaque animal une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 appât vaccinal. Observez les animaux au moins 1 fois par jour pendant 180 jours.

Pour chaque essai effectué sur une autre espèce (chiens, chats et, le cas échéant, chiens viverrins), utilisez au minimum 10 animaux exempts d'anticorps dirigés contre le virus rabique. Administrez par voie orale à chaque animal une quantité de virus vaccinal au moins équivalente à 10 fois le

titre maximal en virus susceptible d'être contenu dans 1 appât vaccinal. Observez les animaux au moins 1 fois par jour pendant 180 jours.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si aucun animal ne présente de signes de maladie et s'il n'est pas démontré de présence du virus vaccinal dans le cerveau d'un animal. Recherchez la présence du virus rabique dans le cerveau en utilisant des tests diagnostiques de référence (essai d'immunofluorescence et essai sur culture cellulaire).

2-3-2. Stabilité du marqueur génétique. Effectuez l'essai en utilisant des souriceaux qui n'ont pas été vaccinés contre la rage. Effectuez un passage séquentiel du virus vaccinal sur 5 groupes par voie intracérébrale.

Inoculez à chacune des 5 souris du 1^{er} groupe une quantité de virus vaccinal permettant un réisolement du virus pour les passages décrits ci-après (pas plus de 0,02 mL, par exemple). Lorsque les souris présentent les signes de la rage, mais au plus tard 14 jours après l'inoculation, euthanasiez-les puis prélevez leur cerveau. Préparez une suspension de tissu cérébral à partir de chaque prélèvement et mélangez les échantillons. Administrez au maximum 0,02 mL du mélange à chacune des souris du groupe suivant. Procédez ainsi à 4 passages au minimum, en vérifiant la présence du virus à chaque passage. Si le virus n'est plus détecté à l'un des passages, répétez le passage en procédant à l'administration sur un groupe de 10 animaux.

Vérifiez le marqueur génétique sur le virus vaccinal récupéré après le dernier passage.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si le marqueur génétique reste stable.

2-3-3. Pouvoir immunogène. Effectuez l'essai pour la voie orale d'administration et à l'aide de l'appât qui sera indiqué sur l'étiquette, en utilisant des animaux de l'espèce cible (renards, ou renards et chiens viverrins) âgés d'au minimum 3 mois. La quantité de virus vaccinal administrée à chaque renard, ou renard et chien viverrin n'est pas supérieure au titre minimal en virus qui sera indiqué sur l'étiquette et le virus est utilisé au niveau de passage le plus atténué qui sera présent dans un lot de vaccin.

Utilisez au moins 35 animaux de chaque espèce cible exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la rage. Pour chaque espèce cible, appliquez le protocole, les critères de validité et les limites d'acceptation suivants.

Administrez le virus vaccinal à au moins 25 animaux, selon le schéma recommandé et gardez-en au minimum 10 autres comme témoins. Observez les animaux pendant 180 jours après la vaccination. L'essai n'est pas valable si, à la fin de cette période d'observation, moins de 25 animaux vaccinés survivent. Au minimum 180 jours après la vaccination, soumettez tous les animaux à une épreuve virulente en leur administrant par voie intramusculaire une quantité suffisante de suspension d'une souche virulente du virus rabique approuvée par l'Autorité compétente. Observez les animaux au moins 1 fois par jour pendant 90 jours à compter de l'épreuve. Les animaux qui meurent pour des raisons non attribuables à la rage sont éliminés.

L'essai n'est pas valable si le nombre de ces morts réduit le nombre d'animaux vaccinés dans l'essai à moins de 25 et l'essai n'est valable que si au moins 9 des témoins (ou un nombre statistiquement équivalent si plus de 10 témoins reçoivent l'épreuve virulente) présentent des signes de la rage et si la présence de virus rabique dans leur cerveau est démontrée au moyen d'un essai par immunofluorescence ou toute autre méthode appropriée.

Le virus vaccinal satisfait à l'essai si 2 au plus des 25 animaux vaccinés (ou un nombre statistiquement équivalent si plus de 25 animaux vaccinés reçoivent l'épreuve virulente) présentent des signes de la rage.

2-4. STABILITÉ DE L'APPÂT

Laissez incuber l'appât à 25 °C pendant 5 jours. Titrez le vaccin. Le vaccin contient au moins le titre minimal en virus indiqué sur l'étiquette. Chauffez l'appât à 40 °C pendant 1 h. L'enveloppe constituant l'appât satisfait à l'essai si elle conserve sa forme d'origine et reste adhérente au contenant.

3. ESSAIS EFFECTUÉS SUR CHAQUE LOT

3-1. Identification

3-1-1. Le virus vaccinal est identifié à l'aide d'une méthode appropriée. Par exemple, lorsqu'il est mélangé à un immunosérum rabique monospécifique, il n'est plus en mesure d'infecter des cultures cellulaires sensibles auxquelles il est inoculé.

3-1-2. Un essai est effectué afin de mettre en évidence le marqueur génétique.

3-2. Contamination bactérienne et fongique. Le vaccin satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062).

3-3. Mycoplasmes (2.6.7). Le vaccin satisfait à l'essai des mycoplasmes.

3-4. Agents étrangers

3-4-1. Agents étrangers (5.2.5). Le vaccin est exempt d'agents étrangers.

3-4-2. Recherche de virus de la rage contaminants. Un essai est effectué pour démontrer l'absence de souche étrangère de virus de la rage. L'essai suivant peut-être effectué. Inoculez le vaccin dilué au 1/10 et au 1/1000 dans des cultures cellulaires sensibles. Faites incuber à 37 °C. Après 2, 4 et 6 jours, colorez les cellules à l'aide d'une gamme d'anticorps monoclonaux qui ne réagissent pas avec le virus vaccinal mais qui réagissent avec d'autres souches de virus de la rage (par exemple, le virus des rues, la souche Pasteur). Le vaccin satisfait à l'essai si l'il ne présente pas de signe de virus rabique étranger.

3-5. Titre en virus. Titrez le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées. Le vaccin satisfait à l'essai si le titre en virus dans une dose n'est pas inférieur à la valeur minimale indiquée sur l'étiquette.

3-6. Activité. Le vaccin satisfait aux exigences de l'essai prescrit sous Pouvoir immunogène (section 2-3-3) lorsqu'il est administré par une voie et une méthode recommandées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer cet essai d'activité pour chaque lot de vaccin s'il a été effectué sur un lot représentatif du vaccin, la dose vaccinante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

3-7. Biomarqueur. Si l'appât contient un biomarqueur, vérifiez la stabilité du biomarqueur par une méthode appropriée. Si de la tétracycline est utilisée, le vaccin satisfait à l'essai si l'analyse chimique de l'enveloppe constituant l'appât montre que la conversion de la quantité totale de tétracycline en son isomère épitétracycline est inférieure à 30 pour cent.

4. ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la nature du marqueur génétique de la souche de virus,
- dans les cas appropriés, la nature du biomarqueur de l'appât.

C

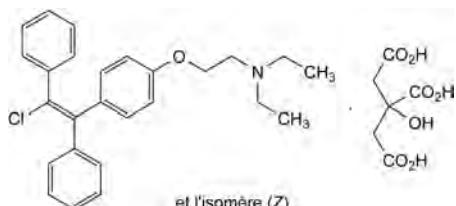
Clomifène (citrate de).. 4959



07/2020:0997 Détection : spectrophotomètre à 233 nm.

CLOMIFÈNE (CITRATE DE)

Clomifeni citras

 $C_{32}H_{36}ClNO_8$
[50-41-9] M_r 598,1**DÉFINITION**

Dihydrogénio-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 2-[4-[(1EZ)-2-chloro-1,2-diphénylethén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine.

Teneur :

- *citrate de clomifène* : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre),
- *isomère (Z)* : 30,0 pour cent à 50,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

- A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : *citrate de clomifène pour ID et dosage SCR*.

- B. Dissolvez environ 5 mg de citrate de clomifène dans 5 mL d'un mélange de 1 volume d'*anhydride acétique R* et de 5 volumes de *pyridine R*, puis chauffez au bain-marie. Il apparaît une coloration rouge intense.

ESSAI

Préparez les solutions à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre brun. Veillez à réduire au minimum l'exposition à la lumière du jour jusqu'au moment de l'analyse chromatographique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 12,5 mg de citrate de clomifène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg de *clomifène pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et C) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 600 mL d'*eau pour chromatographie R* et ajoutez 8,0 mL de *déthylamine R*; ajustez à pH 6,2 avec 1-2 mL d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Injection : 10 μL .

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du clomifène.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *clomifène pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et C.

Rétention relative par rapport au clomifène (temps de rétention = environ 14 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au clomifène.

Calcul des teneurs pour cent :

- pour l'impureté A, utilisez la concentration du citrate de clomifène dans la solution témoin (b) ;
- pour les impuretés autres que A, utilisez la concentration du citrate de clomifène dans la solution témoin (c).

Limites :

- *impureté A* : au maximum 1,0 pour cent,
- *impureté C* : au maximum 0,3 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- *total* : au maximum 2,0 pour cent,
- *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

Eau (2.5.12) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de citrate de clomifène.

DOSAGE

Citrate de clomifène. Dissolvez 0,500 g de citrate de clomifène dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 59,81 mg de $C_{32}H_{36}ClNO_8$.

Isomère (Z). Chromatographie liquide (2.2.29). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre brun. Veillez à réduire au minimum l'exposition à la lumière du jour jusqu'au moment de l'analyse chromatographique.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de citrate de clomifène dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg de *citrate de clomifène pour ID et dosage SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 0,3 volume de *triéthylamine R*, 45 volumes d'*eau pour chromatographie R* et 55 volumes de *méthanol R1*; ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 233 nm.

Injection : 50 μL .

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'isomère (Z) du clomifène.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le *citrate de clomifène pour ID et dosage SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux 2 isomères du clomifène.

Rétenion relative par rapport à l'isomère (Z) du clomifène (temps de rétention = environ 13 min) : isomère (E) du clomifène = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin :

- résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus aux isomères (Z) et (E) du clomifène.

Mesurez la surface du pic dû à l'isomère (Z) dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin. Calculez la teneur en isomère (Z), exprimée en teneur pour cent de la quantité totale de citrate de clomifène, en tenant compte de la teneur assignée de l'isomère (Z) dans le citrate de clomifène pour ID et dosage SCR.

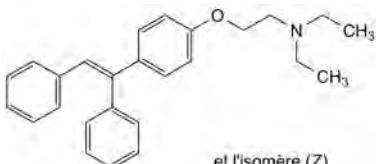
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

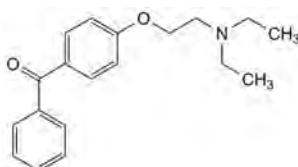
Impuretés spécifiées : A, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : B, D, E, F, G, H.

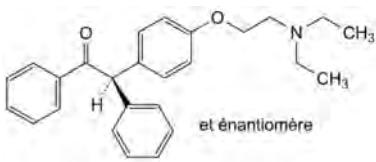


et l'isomère (Z)

A. 2-[4-[(1EZ)-1,2-diphényléthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,

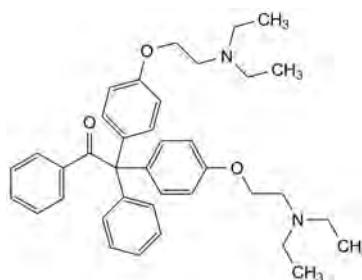


B. [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]phénylméthanone,

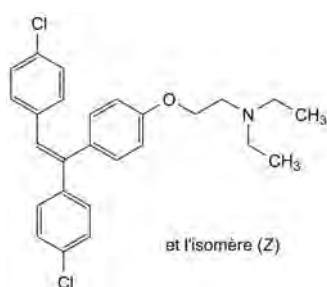


et énantiomère

C. (2RS)-2-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthan-1-one,

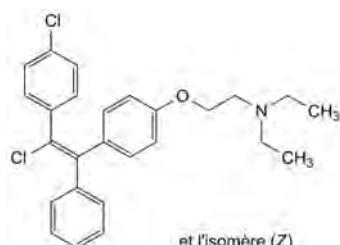


D. 2,2-bis[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthan-1-one,



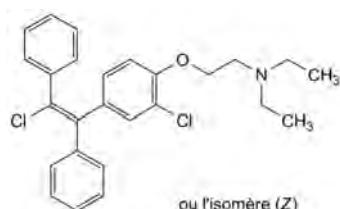
et l'isomère (Z)

E. 2-[4-[(1EZ)-1,2-bis(4-chlorophényl)éthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,



et l'isomère (Z)

F. 2-[4-[(1EZ)-2-chloro-2-(4-chlorophényl)-1-phényléthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,



ou l'isomère (Z)

GH. 2-[2-chloro-4-[(1 Ξ)-2-chloro-1,2-diphényléthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine (G. isomère à point de fusion supérieur ; H. isomère à point de fusion inférieur).

O

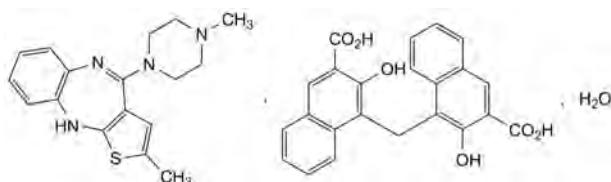
Olanzapine (embonate d') monohydraté..... 4963 Oxytétracycline dihydratée..... 4964



07/2020:3047

OLANZAPINE (EMBONATE D') MONOHYDRATÉ

Olanzapini embonas monohydricus



$C_{40}H_{36}N_4O_6S.H_2O$
[221373-18-8]

 $M_r 719$

DÉFINITION

4,4'-Méthylènebis(3-hydroxynaphtalène-2-carboxylate) de 2-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-10H-thiénolo-[2,3-b][1,5]benzodiazépine monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

L'embonate d'olanzapine monohydraté est produit par des méthodes de fabrication conçues afin de garantir la production de l'hydrate adéquat et il satisfait à un essai approprié qui démontre sa nature monohydratée, si celui-ci est appliqué (par exemple par diffraction X sur poudre (2.9.33)).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : embonate d'olanzapine monohydraté SCR.

B. Eau (voir Essai).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions à examiner et de référence immédiatement avant emploi.

Solution A : une solution d'acide phosphorique R à 1,15 g/L ajustée à pH 7,0 avec une solution d'hydroxyde de potassium R à 330 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans 5,0 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'olanzapine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B et D) dans 1 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'embonate d'olanzapine pour identification des pics SCR (contenant les impuretés E et F) dans 1 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$,

- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé à greffage extradense, postgreffé, pour chromatographie R (3,5 μm),
- température : 30 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : méthanol R, solution A (40:60 V/V),
- phase mobile B : solution A, méthanol R (30:70 V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 5	100	0
5 - 15	100 → 0	0 → 100
15 - 19	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 259 nm.

Échantilleuse automatique : réglé à 5 °C.

Injection : 10 μL .

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'olanzapine pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B et D ; utilisez le chromatogramme fourni avec l'embonate d'olanzapine pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus à l'acide embonique et aux impuretés E et F.

Rétention relative par rapport à l'olanzapine (temps de rétention = environ 18 min) : acide embonique = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,3 ; impureté F = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés D et B.

Calcul des teneurs pour cent :

- facteur de correction : multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,7,
- pour chaque impureté, utilisez la concentration en embonate d'olanzapine monohydraté de la solution témoin (a).

Limites :

- impuretés B, E, F : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- total : au maximum 0,4 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide embonique.

Eau (2.5.32) : 2,4 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner par la technique d'évaporation à 200 °C.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution A : une solution d'acide phosphorique R à 1,15 g/L ajustée à pH 7,0 avec une solution d'hydroxyde de potassium R à 330 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans 10,0 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg d'olanzapine SCR dans 20,0 mL de diméthylsulfoxyde R et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé à greffage extradense, postgreffé, pour chromatographie R (3,5 μm),

– température : 40 °C.

Phase mobile : solution A, méthanol R (40:60 V/V).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 259 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention de l'olanzapine (temps de rétention = environ 8 min).

Calculez la teneur pour cent en C₄₀H₃₆N₄O₆S en tenant compte de la teneur assignée du C₁₇H₂₀N₄S dans l'olanzapine SCR et du facteur de conversion de 2,243.

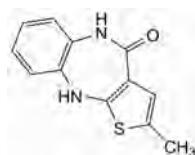
CONSERVATION

En récipient étanche.

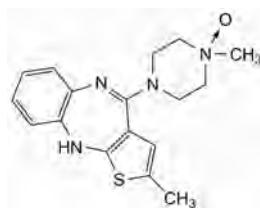
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, E, F.

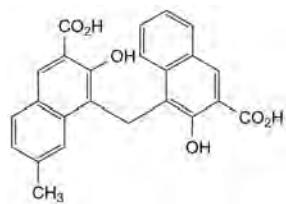
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : D.



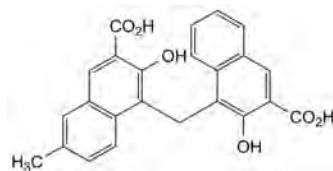
B. 2-méthyl-5,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazépin-4-one,



D. 1-oxyde de 1-méthyl-4-(2-méthyl-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazépine-4-yl)pipérazine,



E. acide 4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphthalén-1-yl)méthyl]-3-hydroxy-6-méthynaphtalène-2-carboxylique,



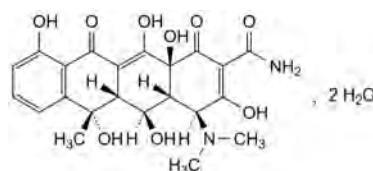
F. acide 4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphthalén-1-yl)méthyl]-3-hydroxy-7-méthynaphtalène-2-carboxylique.

07/2020:0199



OXYTÉTRACYCLINE DIHYDRATÉE

Oxytetracyclum dihydricum



C₂₂H₂₄N₂O₉·2H₂O
[6153-64-6]

M_r 496,4

DÉFINITION

(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(Diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide dihydraté.

Substance élaborée par la croissance de certaines souches de *Streptomyces rimosus*.

Teneur : 94,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau. L'oxytétracycline dihydratée se dissout dans les solutions acides et alcalines diluées.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg d'oxytétracycline dihydratée dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'oxytétracycline SCR dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'oxytétracycline SCR, 5 mg de chlorhydrate de tétracycline R et 5 mg de chlorhydrate de minocycline R dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice octadécylsilylé F₂₅₄ pour CCM R.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'acétonitrile R, 20 volumes de méthanol R et 60 volumes d'une solution d'acide oxalique R à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'ammoniaque concentrée R.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A environ 2 mg d'oxytétracycline dihydratée, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge intense. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

pH (2.2.3) : 4,5 à 7,5.

Mettez en suspension 0,1 g d'oxytétracycline dihydratée dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Impuretés absorbant la lumière. Effectuez les mesures dans l'heure qui suit la mise en solution.

Dissolvez 20,0 mg d'oxytétracycline dihydratée dans un mélange de 1 volume d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (2.2.25) déterminée à 430 nm est au maximum de 0,25 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'oxytétracycline dihydratée dans un mélange de 1 volume d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (2.2.25) déterminée à 490 nm est au maximum de 0,20 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg d'oxytétracycline dihydratée dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*oxytétracycline SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution. Prélevez 5,0 mL de la solution obtenue et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*oxytétracycline pour conformité du système A SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L et complétez à 5,0 mL avec la même solution.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 μm),
- température : 50 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : solution d'*acide trifluoroacétique R* à 0,05 pour cent V/V.
- phase mobile B : tétrahydrofurane pour chromatographie R, *méthanol R1*, acétoneutride R1 (5:15:80 V/V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 65	10 → 35

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oxytétracycline pour conformité du système A SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à l'*oxytétracycline* (temps de rétention = environ 6,5 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté E = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- rapport pic/vallée : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'*oxytétracycline* ; minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'*oxytétracycline*.

Calcul des teneurs pour cent :

- facteurs de correction : multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,4 ; impureté E = 0,4,
- pour chaque impureté, utilisez la concentration en *oxytétracycline dihydratée* de la solution témoin (b).

Limites :

- impureté C : au maximum 2,0 pour cent,
- impureté B : au maximum 1,0 pour cent,
- impureté A : au maximum 0,7 pour cent,
- impuretés D, E : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,
- toute autre impureté : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
- total : au maximum 3,5 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent.

Eau (2.5.12) : 6,0 pour cent à 9,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g d'*oxytétracycline dihydratée*.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'*oxytétracycline dihydratée*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$ en tenant compte de la teneur assignée de l'*oxytétracycline SCR*.

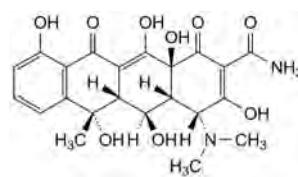
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

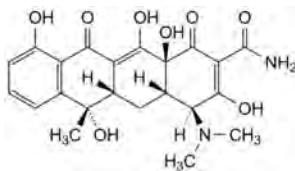
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

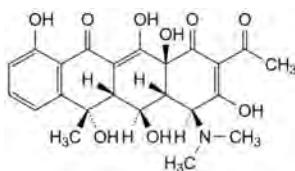
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : F.



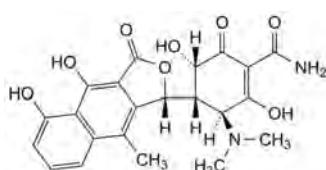
- A. (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12*a*-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracycline-2-carboxamide (4-époxytétracycline),



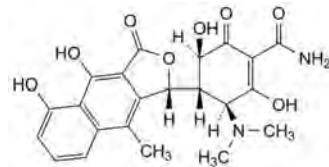
B. (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotétracène-2-carboxamide (tétracycline),



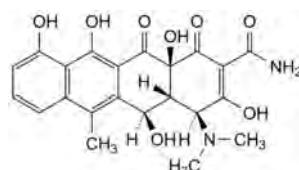
C. (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12*a*-hexahydroxy-6-méthyl-4*a*,5*a*,6,12*a*-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyloxytétracycline),



D. (3*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydropyran-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ène-1-carboxamide,



E. (3*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydropyran-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ène-1-carboxamide,



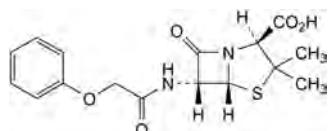
F. (4*S*,4*aR*,5*R*,12*aS*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,11,12*a*-pentahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4*a*,5,12,12*a*-hexahydrotétracène-2-carboxamide (anhydrooxytétracycline).

P

Phénoxyméthylpénicilline..	4969	Phytoménadione racémique.....	4972
Phénoxyméthylpénicilline potassique.....	4970		



07/2020:0148

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE**Phenoxyethylpenicillinum**

C₁₆H₁₈N₂O₅S
[87-08-1]

M_r 350,4**DÉFINITION**

Acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénoxyacétyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres microorganismes apparentés.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. pH (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : phénoxyméthylpénicilline SCR.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline dans 5 mL d'acétone R.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline SCR dans 5 mL d'acétone R.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de benzylpénicilline potassique SCR et 25 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique SCR dans 5 mL d'eau R.

Plaque : plaque au gel de silice silanisé pour CCM R.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'acétone R et 70 volumes d'une solution d'acétate d'ammonium R à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'acide acétique glacial R.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de phénoxyméthylpénicilline. Humectez avec 0,05 mL d'eau R. Ajoutez 2 mL de réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R. Mélangez le contenu du tube en tournant.

La solution est brun-rouge. Placez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

ESSAI

pH (2.2.3) : 2,4 à 4,0.

Mettez en suspension 50 mg de phénoxyméthylpénicilline dans 10 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution A. A 250 mL de *solution de phosphate monopotassique* 0,2 M R, ajoutez 500 mL d'eau R. Ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium* R à 8,4 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'eau R.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de phénoxyméthylpénicilline dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution à examiner (b). Préparez immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 80,0 mg de phénoxyméthylpénicilline dans la solution A et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 55,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique SCR dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 9 mg de phénoxyméthylpénicilline pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B, D, E et F) dans 2 mL de solution A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : gel de silice octadécolsilylé postgreffé pour chromatographie R (3 µm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution tampon phosphate pH 3,4 R, méthanol R, eau pour chromatographie R (10:30:60 V/V/V),
- *phase mobile B* : solution tampon phosphate pH 3,4 R, méthanol R, eau pour chromatographie R (5:60:35 V/V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la phénoxyméthylpénicilline pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, D, E et F.

Rétention relative par rapport à la phénoxyméthylpénicilline (temps de rétention = environ 11 min) : impureté B = environ 0,29 ; impureté D = environ 0,38 ; impureté E = environ 0,55 et 0,61 ; impureté F = environ 0,88 et 0,95.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux épimères de l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Calcul des teneurs pour cent :

- *facteurs de correction* : multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,5 ; impureté E = 1,3 ;
- pour chaque impureté, utilisez la concentration de la phénoxyméthylpénicilline dans la solution témoin (c).

Limites :

- *impureté E (somme des isomères), impureté F (somme des épimères)* : pour chaque impureté, au maximum 1,0 pour cent,
- *impureté B* : au maximum 0,2 pour cent,
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,15 pour cent,
- *somme des impuretés autres que D* : au maximum 3,0 pour cent,
- *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

Impureté D (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline).

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calcul de la teneur pour cent :

- *facteur de correction* : multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,7,
- utilisez la concentration de la phénoxyméthylpénicilline dans la solution témoin (c).

Limite : au maximum 1,0 pour cent (substance anhydre).

Eau (2.5.12) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de phénoxyméthylpénicilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ en tenant compte de la teneur assignée de la phénoxyméthylpénicilline potassique SCR et du facteur de conversion de 0,902.

Calculez la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline.

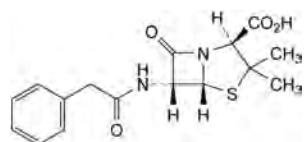
CONSERVATION

En récipient étanche.

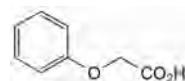
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F.

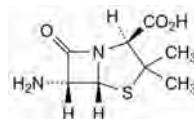
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : A, C.



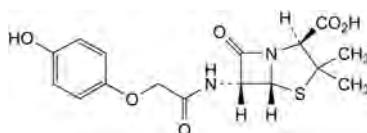
A. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



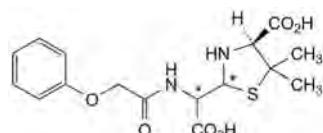
B. acide phénoxyacétique,



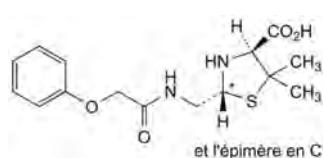
C. acide (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-(4-hydroxyphénoxy)acétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline),



E. acide (4S)-2-[carboxy[(2-phénoxyacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénicilloïque de la phénoxyméthylpénicilline),



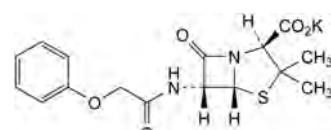
F. acide (2RS,4S)-5,5-diméthyl-2-[[[(2-phénoxyacétyl)amino]méthyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénilloïque de la phénoxyméthylpénicilline).

07/2020:0149



PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE POTASSIQUE

Phenoxyethylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$
[132-98-9]

M_r 388,5

DÉFINITION

(2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénoxyacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de potassium. Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres microorganismes apparentés.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : phénoxyméthylpénicilline potassique SCR.

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans 5 mL d'eau R.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique SCR dans 5 mL d'eau R.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de benzylpénicilline potassique SCR et 25 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique SCR dans 5 mL d'eau R.

Plaque : plaque au gel de silice silanisé pour CCM R.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'acétone R et 70 volumes d'une solution d'acétate d'ammonium R à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'acide acétique glacial R.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique. Humectez avec 0,05 mL d'eau R. Ajoutez 2 mL de réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R. Mélangez le contenu du tube en tournant. La solution est brun-rouge. Placez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

D. La phénoxyméthylpénicilline potassique donne la réaction (a) du potassium (2.3.1).

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 50 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution A. A 250 mL de solution de phosphate monopotassique 0,2 M R, ajoutez 500 mL d'eau R. Ajustez à pH 6,5 avec une solution d'hydroxyde de sodium R à 8,4 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'eau R.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution à examiner (b). Préparez immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 80,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans la solution A et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique SCR dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de phénoxyméthylpénicilline pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B, D, E et F) dans 2 mL de solution A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (3 µm),
- température : 50 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : solution tampon phosphate pH 3,4 R, méthanol R, eau pour chromatographie R (10:30:60 V/V/V),
- phase mobile B : solution tampon phosphate pH 3,4 R, méthanol R, eau pour chromatographie R (5:60:35 V/V/V),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la phénoxyméthylpénicilline pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, D, E et F.

Rétention relative par rapport à la phénoxyméthylpénicilline (temps de rétention = environ 11 min) : impureté B = environ 0,29 ; impureté D = environ 0,38 ; impureté E = environ 0,55 et 0,61 ; impureté F = environ 0,88 et 0,95.

Conformité du système :

- résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus aux épimères de l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- rapport signal/bruit : au minimum 20 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Calcul des teneurs pour cent :

- facteurs de correction : multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,6 ; impureté E = 1,3 ;
- pour chaque impureté, utilisez la concentration de la phénoxyméthylpénicilline potassique dans la solution témoin (c).

Limites :

- impureté E (somme des isomères), impureté F (somme des épimères) : pour chaque impureté, au maximum 1,0 pour cent,
- impureté B : au maximum 0,3 pour cent,
- toute autre impureté : pour chaque impureté, au maximum 0,15 pour cent,
- somme des impuretés autres que D : au maximum 3,0 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent.

Impureté D (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline).

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calcul de la teneur pour cent :

- *facteur de correction* : multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,7,
- utilisez la concentration de la phénoxyméthylpénicilline potassique dans la solution témoin (c).

Limite : au maximum 4,0 pour cent (substance anhydre).

Eau (2.5.12) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de phénoxyméthylpénicilline potassique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

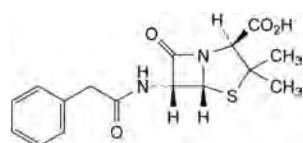
Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ en tenant compte de la teneur assignée de la *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR*.

Calculez la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique.

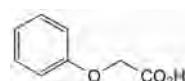
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F.

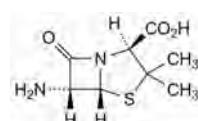
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : A, C.



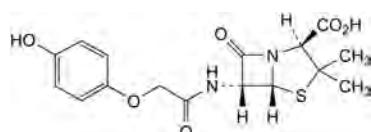
A. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



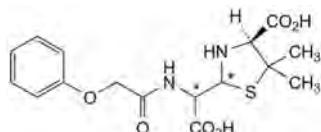
B. acide phénoxyacétique,



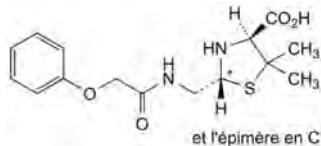
C. acide (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphénoxy)acétyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline),



E. acide (4S)-2-[carboxy[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-5,5-diméthyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénilloïque de la phénoxyméthylpénicilline),



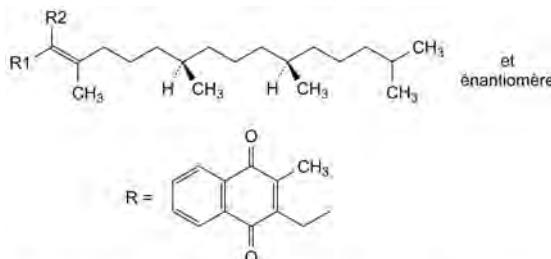
F. acide (2RS,4S)-5,5-diméthyl-2-[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénilloïque de la phénoxyméthylpénicilline).

01/2020:3011
corrigé 10.2



PHYTOMÉNADIONE RACÉMIQUE

Phytomenadionum racemicum



Phytoménadione	R1	R2	Formule brute	M_r
isomères <i>trans</i>	R	H	$C_{31}H_{46}O_2$	450,7
isomères <i>cis</i>	H	R	$C_{31}H_{46}O_2$	450,7



M_r 450,7

DÉFINITION

Mélange de 2-méthyl-3-[(2E,7RS,11RS)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-én-1-yl]naphtalène-1,4-dione (isomères de la *trans*-phytoménadione) et de 2-méthyl-3-[(2Z,7RS,11RS)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-én-1-yl]naphtalène-1,4-dione (isomères de la *cis*-phytoménadione).

Teneur :

- isomères de la *trans*-phytoménadione : au minimum 85,0 pour cent,
- somme des isomères de la *trans*-phytoménadione et de la *cis*-phytoménadione : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, visqueux, jaune intense.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible aux huiles grasses.

La phytoménadione racémique se décompose par exposition à la lumière actinique.

Indice de réfraction : environ 1,526.

IDENTIFICATION

Préparez les solutions immédiatement avant emploi et protégez-les de la lumière.

- A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).

Solution à examiner (a). Dissolvez 10,0 mg de phytoménadione racémique dans du *triméthylpentane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Région spectrale : 275-340 nm pour la solution à examiner (a) ; 230-280 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : 327 nm pour la solution à examiner (a) ; 243 nm, 249 nm, 261 nm et 270 nm pour la solution à examiner (b).

Minimum d'absorption : 285 nm pour la solution à examiner (a).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 327 nm : 67 à 73 pour la solution à examiner (a).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1).

Dissolvez 2,5 g de phytoménadione racémique dans du *triméthylpentane R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (2.2.7) : -0,05° à +0,05°, mesuré à 25 °C.

Dissolvez 0,25 g de phytoménadione racémique dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,00 g de phytoménadione racémique.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,40 g de phytoménadione racémique dans du *cyclohexane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 4,0 mg de *ménadione R* (impureté A) dans du *cyclohexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.

Phase mobile : cyclohexane R, toluène R (20:80 V/V).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 5 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Rétention relative par rapport à la trans-phytoménadione racémique (R_F = environ 0,5) : impureté A = environ 0,4.

Limite :

- *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de phytoménadione racémique dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *phytoménadione SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *trans-époxyphytoménadione SCR* (impureté B) dans 1 mL de phase mobile. Ajoutez 0,4 mL de la solution à 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : *octanol R*, éther isopropylique R, heptane R (1:3,3:1000 V/V/V).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant au minimum 24 h.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 1,6 fois le temps de rétention des isomères de la *trans-phytoménadione*.

Rétention relative par rapport aux isomères de la *trans-phytoménadione* (temps de rétention = environ 27 min) : impureté B = environ 0,6 ; isomères de la *cis-phytoménadione* = environ 0,65.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et aux isomères de la *cis-phytoménadione* ; au minimum 4,0 entre les pics dus aux isomères de la *cis-phytoménadione* et aux isomères de la *trans-phytoménadione*.

Calcul des teneurs pour cent :

- pour chaque impureté, utilisez la concentration des isomères de la *trans-phytoménadione* dans la solution témoin (c), en tenant compte de leur teneur telle que déterminée dans le dosage.

Limites :

- *impureté B* : au maximum 0,2 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,15 pour cent,
- *total* : au maximum 1,0 pour cent,
- *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) ne s'appliquent pas.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phytoménadione racémique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (d).

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour le pic dû aux isomères de la *trans-phytoménadione*, déterminé sur 6 injections.

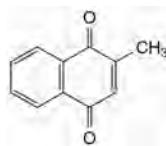
Calculez les teneurs pour cent en isomères de la *trans-phytoménadione* et en isomères de la *cis-phytoménadione* en tenant compte de la teneur assignée de la *phytoménadione SCR*.

CONSERVATION

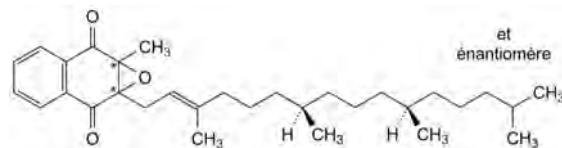
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 2-méthynaphtalène-1,4-dione (ménadione),



B. (1a Ξ ,7a Ξ)-1a-méthyl-7a-[(2E,7RS,11RS)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-én-1-yl]-1a,7a-dihydrophto[2,3-*b*]oxirène-2,7-dione (isomères de *trans*-époxyphytoménadione).

INDEX

Pour aider les utilisateurs, l'index comprend une référence au Supplément où se trouve la version la plus récente d'un texte ; par exemple : Altizide.....**10.1-4644** signifie que la monographie Altizide se trouve dans le Supplément 10.1 à la page 4644. Lorsqu'il n'y a pas de référence à un supplément, le texte se trouve dans le volume principal.

Index français 4977 Index latin 5019

1. Prescriptions générales	3
2.1. Appareils	17
2.1.1. Compte-gouttes	17
2.1.2. Tableau de comparaison des filtres de verre fritté	17
2.1.3. Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses	17
2.1.4. Tamis	18
2.1.5. Tubes pour essais comparatifs	19
2.1.6. Tubes détecteurs de gaz	19
2.2. Méthodes physiques et physicochimiques	23
2.2.1. Limpidité et degré d'opalescence des liquides	23
2.2.10. Viscosité - Méthode du viscosimètre rotatif	30
2.2.11. Intervalle de distillation	33
2.2.12. Point d'ébullition	33
2.2.13. Dosage de l'eau par entraînement	34
2.2.14. Point de fusion - méthode au tube capillaire	35
2.2.15. Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert ..	35
2.2.16. Point de fusion - méthode de la fusion instantanée ..	35
2.2.17. Point de goutte	36
2.2.18. Point de solidification	37
2.2.19. Titrage ampérométrique	38
2.2.2. Degré de coloration des liquides	24
2.2.20. Titrage potentiométrique	38
2.2.21. Fluorimétrie	39
2.2.22. Spectrométrie d'émission atomique	39
2.2.23. Spectrométrie d'absorption atomique	40
2.2.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ..	43
2.2.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible	46
2.2.26. Chromatographie sur papier	50
2.2.27. Chromatographie sur couche mince	51
2.2.28. Chromatographie en phase gazeuse	52
2.2.29. Chromatographie liquide	54
2.2.3. Détermination potentiométrique du pH	26
2.2.30. Chromatographie d'exclusion	55
2.2.31. Électrophorèse	56
2.2.32. Perte à la dessiccation	62
2.2.33. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ..	63
2.2.34. Analyse thermique	66
2.2.35. Osmolalité	69
2.2.36. Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective	70
2.2.37. Spectrométrie de fluorescence X	71
2.2.38. Conductivité	73
2.2.39. Distribution de la masse moléculaire des dextrans ..	75
2.2.4. pH approximatif des solutions	27
2.2.40. Spectroscopie dans le proche infrarouge	77
2.2.41. Dichroïsme circulaire	82
2.2.42. Masse volumique d'un solide	83
2.2.43. Spectrométrie de masse	84
2.2.44. Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique	87
2.2.45. Chromatographie en phase supercritique	88
2.2.46. Techniques de séparation chromatographique	88
2.2.47. Électrophorèse capillaire	10.1-4589
2.2.48. Spectroscopie Raman	10.1-4594
2.2.49. Méthodes du viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante	103
2.2.5. Densité	27
2.2.54. Focalisation isoélectrique	103
2.2.55. Cartographie peptidique	105
2.2.56. Analyse des acides aminés	109
2.2.57. Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif	116
2.2.58. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif	118
2.2.59. Analyse glycanique des glycoprotéines	120
2.2.6. Indice de réfraction	28
2.2.61. Caractérisation des solides cristallins par microcalorimétrie et calorimétrie en solution	126
2.2.63. Détection ampérométrique directe et détection électrochimique à impulsions	128
2.2.64. Identification des peptides par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	129
2.2.65. Titrage voltamétrique	130
2.2.66. Détection et mesure de la radioactivité	130
2.2.7. Pouvoir rotatoire	28
2.2.8. Viscosité	29
2.2.9. Viscosité - méthode au tube capillaire	29
2.3. Identification	141
2.3.1. Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels	141
2.3.2. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince	144
2.3.3. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince	145
2.3.4. Odeur	145
2.4. Essais limites des impuretés	149
2.4.1. Ammonium	149
2.4.10. Plomb dans les sucres	154
2.4.11. Phosphates	154
2.4.12. Potassium	154
2.4.13. Sulfates	155
2.4.14. Cendres sulfuriques	155
2.4.15. Nickel dans les polyols	155
2.4.16. Cendres totales	155
2.4.17. Aluminium	155
2.4.18. Formaldéhyde libre	156
2.4.19. Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses	156
2.4.2. Arsenic	149
2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires	156
2.4.21. Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince	160
2.4.22. Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse	160
2.4.23. Stérols dans les huiles grasses	162
2.4.24. Identification et contrôle des solvants résiduels	10.1-4599
2.4.25. Oxyde d'éthylène et dioxane	170
2.4.26. N,N-Diméthylaniline	171
2.4.27. Métaux lourds dans les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales	171
2.4.28. Acide 2-éthylhexanoïque	173
2.4.29. Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3	174
2.4.3. Calcium	150
2.4.30. Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées	176
2.4.31. Nickel dans les huiles végétales hydrogénées	176
2.4.32. Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3	177
2.4.4. Chlorures	150
2.4.5. Fluorures	150
2.4.6. Magnésium	151
2.4.7. Magnésium et métaux alcalino-terreux	151
2.4.8. Métaux lourds	151
2.4.9. Fer	154
2,4-Dichlorobenzylque (alcool)	2574
2.5. Méthodes de dosage	181
2.5.1. Indice d'acide	181
2.5.10. Combustion dans l'oxygène	184
2.5.11. Titrages complexométriques	184
2.5.12. Semi-microdosage de l'eau	185
2.5.13. Aluminium dans les vaccins adsorbés	186
2.5.14. Calcium dans les vaccins adsorbés	186
2.5.15. Phénol dans les immunosérum et les vaccins	186
2.5.16. Protéines dans les vaccins polyosidiques	186
2.5.17. Acides nucléiques dans les vaccins polyosidiques ..	186
2.5.18. Phosphore dans les vaccins polyosidiques	187
2.5.19. O-Acétyle dans les vaccins polyosidiques	187
2.5.2. Indice d'esters	181
2.5.20. Hexosamines dans les vaccins polyosidiques	187
2.5.21. Méthylpentoses dans les vaccins polyosidiques ..	188
2.5.22. Acides uroniques dans les vaccins polyosidiques ..	188
2.5.23. Acide sialique dans les vaccins polyosidiques ..	188
2.5.24. Dioxyde de carbone dans les gaz	189

2.5.25. Monoxyde de carbone dans les gaz.....	189
2.5.26. Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz ..	190
2.5.27. Oxygène dans les gaz.....	191
2.5.28. Teneur en eau dans les gaz.....	191
2.5.29. Dioxyde de soufre	191
2.5.3. Indice d'hydroxyle.....	181
2.5.30. Substances oxydantes.....	192
2.5.31. Ribose dans les vaccins polyosidiques.....	192
2.5.32. Microdosage de l'eau	192
2.5.33. Protéines totales	193
2.5.34. Acide acétique dans les peptides synthétiques	196
2.5.35. Protoxyde d'azote dans les gaz	197
2.5.36. Indice d'anisidine	197
2.5.37. Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans l'acide méthanesulfonique.....	197
2.5.38. Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives	198
2.5.39. Chlorure de méthanesulfonyle dans l'acide méthanesulfonique	199
2.5.4. Indice d'iode	181
2.5.40. Toluènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives	200
2.5.41. Benzènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives	201
2.5.5. Indice de peroxyde.....	182
2.5.6. Indice de saponification	183
2.5.7. Insaponifiable	183
2.5.8. Dosage de l'azote aminé primaire aromatique.....	183
2.5.9. Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique.....	184
2.6. Méthodes biologiques	205
2.6.1. Stérilité.....	205
2.6.10. Histamine	215
2.6.11. Substances hypotensives.....	215
2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien	216
2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés.....	220
2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes	225
2.6.15. Activateur de prékallikréine	229
2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins vitaux pour usage humain	10.2-4859
2.6.17. Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline	232
2.6.18. Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant..	234
2.6.2. Mycobactéries	208
2.6.20. Titre en hémagglutinines anti-A et anti-B.....	235
2.6.21. Techniques d'amplification des acides nucléiques ..	236
2.6.22. Facteurs de coagulation activés	241
2.6.26. Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine.....	248
2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires..	249
2.6.30. Essai d'activation des monocytes	251
2.6.31. Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation	258
2.6.33. Toxine coquelucheuse résiduelle	260
2.6.34. Essais des protéines issues de la cellule hôte	263
2.6.35. Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte	268
2.6.36. Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens	270
2.6.37. Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture	10.2-4861
2.6.38. Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés.....	275
2.6.7. Mycoplasmes	209
2.6.8. Pyrogènes	214
2.7. Titrages biologiques	283
2.7.1. Méthodes immunochimiques.....	283
2.7.10. Dosage du facteur VII de coagulation humain	303
2.7.11. Dosage du facteur IX de coagulation humain	304
2.7.12. Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation	305
2.7.13. Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D	305
2.7.14. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A	307
2.7.15. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr)	309
2.7.16. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire.....	309
2.7.17. Titrage de l'antithrombine III humaine	312
2.7.18. Dosage du facteur II de coagulation humain	312
2.7.19. Dosage du facteur X de coagulation humain	313
2.7.2. Titrage microbiologique des antibiotiques	284
2.7.20. Titrage de l'activité <i>in vivo</i> du vaccin poliomylétique inactivé.....	313
2.7.21. Dosage du facteur Willebrand humain	315
2.7.22. Dosage du facteur XI de coagulation humain.....	316
2.7.23. Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques.....	316
2.7.24. Cytométrie en flux	318
2.7.25. Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain	320
2.7.27. Indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétniques (titrage de Ramon)	320
2.7.28. Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie.....	321
2.7.29. Numération et viabilité des cellules nucléées	322
2.7.30. Dosage de la protéine C humaine	324
2.7.31. Dosage de la protéine S humaine	325
2.7.32. Dosage de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain	326
2.7.34. Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humain	326
2.7.35. Immunonéphélométrie pour le dosage des composants de vaccins	327
2.7.4. Dosage du facteur VIII de coagulation humain	290
2.7.5. Titrage de l'héparine	291
2.7.6. Titrage de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé ..	292
2.7.7. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières	297
2.7.8. Titrage de l'activité du vaccin tétnique adsorbé	297
2.7.9. Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline	302
2.8. Méthodes de pharmacognosie	331
2.8.1. Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique	331
2.8.10. Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles.....	333
2.8.11. Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles	333
2.8.12. Huiles essentielles dans les drogues végétales	334
2.8.13. Résidus de pesticides	335
2.8.14. Tanins dans les drogues végétales	337
2.8.15. Indice d'amerume	337
2.8.16. Résidu sec des extraits	338
2.8.17. Perte à la dessiccation des extraits	338
2.8.18. Dosage de l'aflatoxine B ₁ dans les drogues végétales	338
2.8.2. Éléments étrangers	331
2.8.20. Échantillonnage et préparation d'échantillons de drogues végétales	340
2.8.21. Essai des acides aristolochiques dans les drogues végétales	341
2.8.22. Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales	343
2.8.23. Examen microscopique des drogues végétales	344
2.8.24. Indice de mousse	345
2.8.25. Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogue végétale	346
2.8.3. Stomates et indice stomatique	331
2.8.4. Indice de gonflement	332
2.8.5. Eau dans les huiles essentielles	332
2.8.6. Esters étrangers dans les huiles essentielles	332
2.8.7. Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielles	332
2.8.8. Odeur et saveur des huiles essentielles	332
2.8.9. Résidu d'évaporation des huiles essentielles	332
2.9. Méthodes de pharmacotechnie	351

2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules	351	3.1.1.2. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins (voir 3.3.3.).....	509
2.9.10. Teneur en éthanol	368	3.1.13. Additifs pour plastiques	479
2.9.11. Recherche du méthanol et du 2-propanol	371	3.1.14. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse	482
2.9.12. Classification granulométrique des poudres par tamisage	372	3.1.15. Poly(téréphthalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral	486
2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air	373	3.1.3. Polyaléfines	459
2.9.16. Écoulement	375	3.1.4. Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	463
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales	376	3.1.5. Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	464
2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines	376	3.1.6. Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	467
2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles.....	390	3.1.7. Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale	471
2.9.2. Désagrégation des suppositoires et des ovules	353	3.1.8. Huile de silicone utilisée comme lubrifiant	473
2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles	393	3.1.9. Silicone-élastomère pour fermetures et tubulures	473
2.9.22. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles	393	3.2. Récipients	491
2.9.23. Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz.....	394	3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique	491
2.9.25. Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses.....	395	3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique	498
2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse	400	3.2.2.1. Récipients en matière plastique destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion	498
2.9.27. Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses.....	403	3.2.3. Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang (voir 3.3.4.).....	512
2.9.29. Dissolution intrinsèque	403	3.2.4. Récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang (voir 3.3.5.).....	514
2.9.3. Essai de dissolution des formes solides	354	3.2.5. Récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (voir 3.3.6.)	515
2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser	404	3.2.6. Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang (voir 3.3.7.)	516
2.9.32. Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure	408	3.2.8. Seringues en matière plastique non réutilisables, stériles (voir 3.3.8.)	518
2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre	411	3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées	499
2.9.34. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement	416	3.3. Récipients destinés au sang humain et aux composants sanguins, et matériaux utilisés dans leur fabrication ; nécessaires de transfusion et matériaux utilisés dans leur fabrication ; seringues	503
2.9.35. Finesse des poudres	419	3.3.1. Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang	505
2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres	419	3.3.2. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang	505
2.9.37. Microscopie optique	422	3.3.3. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins	509
2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique	424	3.3.4. Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang	512
2.9.39. Interactions eau-solide : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau	428	3.3.5. Récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang	514
2.9.4. Essai de dissolution des dispositifs transdermiques ..	361	3.3.6. Récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante	515
2.9.40. Uniformité des préparations unidoses	431	3.3.7. Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang	516
2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes	434	3.3.8. Seringues en matière plastique non réutilisables, stériles	518
2.9.42. Essai de dissolution des formes solides lipophiles ...	436	4. Réactifs	523
2.9.43. Dissolution apparente	437	4.1. Réactifs, solutions étalons et solutions tampons	523
2.9.44. Caractérisation des préparations pour nébulisation	438	4.1.1. Réactifs	523
2.9.45. Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres	440	4.1.1. Réactifs	10.1-4607
2.9.47. Démonstration de l'uniformité des préparations unidoses à partir d'échantillons de grande taille	443		
2.9.49. Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement	446		
2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses	364		
2.9.52. Microscopie électronique à balayage	449		
2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses	365		
2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés	365		
2.9.8. Résistance à la rupture des comprimés	366		
2.9.9. Mesure de la consistance par pénétrometrie	366		
3.1. Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients	459		
3.1.1. Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (voir 3.3.1.)	505		
3.1.10. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables	475		
3.1.11. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes pharmaceutiques solides pour administration par voie orale	477		
3.1.1.1. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (voir 3.3.2.)	505		

4.1.1. Réactifs	10.2-4865
4.1.2. Solutions étalons pour essais limites	648
4.1.3. Solutions tampons.....	653
4.2. Volumétrie	659
4.2.1. Substances étalons pour volumétrie	659
4.2.1. Substances étalons pour volumétrie	10.1-4607
4.2.2. Solutions titrées	660
4-Aminobenzoïque (acide).....	1971
5.1. Textes généraux sur la microbiologie	669
5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique	823
5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles.....	669
5.1.11. Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide des médicaments à visée antiseptique	695
5.1.12. Étalons de référence	833
5.1.2. Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisées pour la fabrication de produits stériles	672
5.1.3. Efficacité de la conservation antimicrobienne	676
5.14. Médicaments de transfert génétique pour usage humain	839
5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles	678
5.1.5. Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses	679
5.1.5. Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients	855
5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique	679
5.1.7. Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques	865
5.1.7. Sécurité virale	689
5.1.7.1. Recommandations relatives à l'essai de dissolution..	865
5.1.8. Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation	690
5.1.9. Indications sur l'application de l'essai de stérilité	691
5.2. Textes généraux sur les produits biologiques	701
5.20. Impuretés élémentaires	881
5.21. Méthodes chimiométriques appliquées aux données analytiques.....	885
5.2.1. Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques.....	701
5.2.11. Protéines vectrices pour la production de vaccins polyosidiques conjugués pour usage humain	732
5.2.12. Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique	733
5.2.13. Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire	10.2-4878
5.2.14. Substitution de méthode(s) <i>in vitro</i> aux méthodes <i>in vivo</i> pour le contrôle de la qualité des vaccins.....	738
5.2.2. Elevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins	701
5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise	10.1-4611
5.23. Monographies d'extraits de drogues végétales (chapitre informatif).....	911
5.2.3. Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain	704
5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire	10.2-4869
5.24. Imagerie chimique	915
5.25. Contrôle analytique des procédés	923
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.....	10.2-4871
5.2.6. Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunothérapies vétérinaires	713
5.2.7. Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunothérapies vétérinaires	716
5.2.8. Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire	717
5.2.9. Évaluation de l'innocuité de chaque lot d'immunothérapies pour usage vétérinaire.....	731
5.3. Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques	743
5.4. Solvants résiduels	775
5.5. Tables alcoolométriques	785
5.6. Titrage des interférons.....	799
5.7. Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne	805
5.8. Harmonisation des pharmacopées.....	815
5.9. Polymorphisme	819

A

Abacavir (sulfate d')	1865
Abeille domestique pour préparations homéopathiques...	1832
Abelmoschus (corolle d')	1397
Abréviations et symboles (1)	3
Absinthe	1399
Absorption atomique - spectrométrie (2.2.23.)	40
Acamprosate calcique.....	1866
Acanthopanax (écorce d')	1400
Acarbose	1867
Acariens pour produits allergènes	1869
Acébutolol (chlorhydrate d')	1870
Acéclofénac	1872
Acémétagine	1874
Acésulfame potassique	1876
Acétate de polyvinyle	3839
Acétate de sodium ($[1^{11}\text{C}]$), solution injectable d'	1329
Acétazolamide	1877
Acétique (acide) dans les peptides synthétiques (2.5.34.) ...	196
Acétique glacial (acide)	1878
Acétone	1879
Acétylcholine (chlorure d')	1880
Acétylcystéine.....	1881
β -Acétyldigoxine	1882
Acétyle dans les vaccins polyosidiques,O- (2.5.19.)	187
Acétylène à 1 pour cent dans l'azote (mélange intermédiaire d')	1885
Acétylsalicylique (acide)	1886
Acétyltryptophane, N-.....	1887
Acétylyrosine, N-.....	1890
Achillée millefeuille	1401
Achyranthes bidentata (racine d')	1402
Aciclovir	1891
Acide - indice (2.5.1.)	181
Acide 2-éthylhexanoïque (2.4.28.)	173
Acide 4-aminobenzoïque	1971
Acide acétique dans les peptides synthétiques (2.5.34.)	196
Acide acétique glacial	1878
Acide acétylsalicylique	1886
Acide adipique	1898
Acide alginique	1918
Acide amidotrizoïque dihydraté	1963
Acide aminocaproïque	1973
Acide ascorbique	2028
Acide benzoïque	2105
Acide borique	2150
Acide caprylique	2232
Acide chénodésoxycholique	2331
Acide chlorhydrique concentré	2351
Acide chlorhydrique dilué	2351
Acide citrique	2411
Acide citrique monohydraté	2412
Acide édétique	2685

Acide étacryniqe	2759	Adénine.....	1896
Acide folique hydraté	2918	Adénosine	1897
Acide formique	2933	Adénovirose canine - vaccin inactivé	1159
Acide fusidique	2952	Adénovirose canine - vaccin vivant.....	10.2 -4923
Acide glutamique	3002	Adipique (acide)	1898
Acide iopanoïque	3198	ADN recombinant (produits obtenus par la méthode dite de l').....	929
Acide ioxaglique	3205	ADN résiduel de la cellule hôte - quantification et caractérisation (2.6.35.)	268
Acide lactique	3270	Adonis vernalis pour préparations homéopathiques.....	10.1 -4639
Acide lactique, (S)-	3271	Adrénaline	1899
Acide lactobionique	3273	Adrénaline (tartrate d')	1900
Acide maléique	3397	Aflatoxine B ₁ - dosage dans les drogues végétales (2.8.18.) ..	338
Acide malique	3397	Agar agar	1407
Acide médronique pour préparations radiopharmaceutiques	1322	Agaricus bulbosus pour préparations homéopathiques	1827
Acide mésénamique	3415	Agripaume	1408
Acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère (1:1)	2483	Aigremoine	1409
Acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère (1:1) (dispersion à 30 pour cent)	2484	Ail (poudre d')	1410
Acide méthacrylique - méthacrylate de méthyle, copolymère (1:1)	2485	Ail pour préparations homéopathiques	1829
Acide méthacrylique - méthacrylate de méthyle, copolymère (1:2)	2486	Air médicinal	1902
Acide méthanesulfonique - détermination du chlorure de méthanesulfonyle (2.5.39.)	199	Air médicinal reconstitué	1904
Acide méthanesulfonique - détermination du méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle (2.5.37.)	197	Akebia (tige d')	1411
Acide nalidixique	3557	Alanine	1905
Acide nicotinique	3596	Albendazole	1906
Acide nitrique	3610	Albumine humaine iodée (¹²⁵ I) (solution injectable d') ..	1281
Acide oléique	3645	Albumine humaine (solution d')	1908
Acide oxolinique	3688	Albumine humaine-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d')	1348
Acide palmitique	3711	Alchémille	1413
Acide phosphorique concentré	3799	Alcool 2,4-dichlorobenzylque	2574
Acide phosphorique dilué	3799	Alcool benzylque	2107
Acide pipémidiqne trihydraté	3812	Alcool cétostéarylque	2323
Acide salicylique	4034	Alcool cétostéarylque émulsifiant (type A)	2324
Acide sialique dans les vaccins polyosidiques (2.5.23.)	188	Alcool cétostéarylque émulsifiant (type B)	2326
Acide (S)-lactique	3271	Alcool cétyle	2329
Acide sorbique	4140	Alcool isopropylique	3224
Acide stéarique	4168	Alcool oléique	3646
Acide sulfurique	4205	Alcool polyvinylque	3843
Acide tannique	4233	Alcool stéarylque	4170
Acide tartrique	4235	Alcools de graisse de laine	1910
Acide thioctique	4291	Alcoométriques - tables (5.5.)	785
Acide tiaprofénique	10.1 -4777	Alcuronium (chlorhydrate d')	1910
Acide tranexamique	10.1 -4778	Alfacalcidol	1912
Acide trichloroacétique	4371	Alfadex	1913
Acide undécylénique	4428	Alfentanil (chlorhydrate d') hydraté	1915
Acide valproïque	4446	Alfuzosine (chlorhydrate d')	1916
Acides aminés - analyse (2.2.56.)	109	Alginique (acide)	1918
Acides aristolochiques - essai dans les drogues végétales (2.8.21)	341	Alimémazine (hémitartrate d')	1918
Acides gras - composition par chromatographie en phase gazeuse (2.4.22.)	160	Aliments médicamenteux (prémélange pour) pour usage vétérinaire	989
Acides nucléiques dans les vaccins polyosidiques (2.5.17.) ..	186	Allantoïne	1920
Acides oméga-3 (esters éthyliques 60 d')	3653	Allergènes (produits)	958
Acides oméga-3 (huile de poisson riche en)	3833	Allium sativum pour préparations homéopathiques	1829
Acides oméga-3 (huiles riches en) - composition en acides gras (2.4.29.)	174	Allopurinol	1921
Acides oméga-3 (triglycérides d')	3657	Almagate	1923
Acides uroniques dans les vaccins polyosidiques (2.5.22.) ..	188	Almotriptan (malate d')	10.1 -4643
Acitrétine	1893	Aloès des Barbades	1414
Acrylate d'éthyle - acide méthacrylique, copolymère (1:1)	2483	Aloès du Cap	1415
Acrylate d'éthyle - acide méthacrylique, copolymère (1:1) (dispersion à 30 pour cent)	2484	Aloès (extrait sec titré d')	1416
Actée à grappes	1404	Alovudine (¹⁸ F) (solution injectable d')	1282
Actinobacillose du porc - vaccin inactivé	1158	Alphacyclodextrine	1913
Activateur de prékallikréine (2.6.15.)	229	Alprazolam	1924
Adapalène	1894	Alprénolol (chlorhydrate d')	1926
Additifs pour plastiques (3.1.13.)	479	Alprostadol	1927
		Altéplase pour solution injectable	1929
		Altizide	10.1 -4644
		Aluminium (2.4.17.)	155
		Aluminium (chlorhydrate d') hexahydraté	1934
		Aluminium dans les vaccins adsorbés (2.5.13.)	186
		Aluminium (hydroxyde d') hydraté pour adsorption	1934
		Aluminium (oxyde d') hydraté	1935
		Aluminium (phosphate d'), gel de	1936

Aluminium (phosphate d') hydraté.....	1937	Andrographis (partie aérienne d')	1421
Aluminium (silicate d') et de magnésium	1938	Anemarrhena asphodeloides (rhizome d')	1423
Aluminium (silicate d') et de sodium	1940	Anémie infectieuse du poulet - vaccin vivant	10.2-4933
Aluminium (stéarate d').....	1941	Angelica archangelica (racine d')	1424
Aluminium (sulfate d').....	1943	Angelica dahurica (racine d')	1426
Alun.....	1944	Angelica pubescens (racine d')	1428
Alvérine (citrate d')	1944	Angelica sinensis (racine d')	1430
Amande (huile d') raffinée	1945	Anis (fruit d')	1431
Amande (huile d') vierge	1946	Anis (huile essentielle d')	1432
Amantadine (chlorhydrate d')	1946	Anisidine - indice (2.5.36.)	197
Amaril - vaccin vivant	10.2-4895	Antazoline (chlorhydrate d')	2006
Ambroxol (chlorhydrate d')	1948	Antibiotiques - titrage microbiologique (2.7.2.)	284
Amertume - indice (2.8.15.)	337	Anticoagulantes (solutions) et de conservation du sang humain	4117
Amfétamine (sulfate d')	1949	Anticomplémentaire (essai d'activité) de l'immunoglobuline (2.6.17.)	232
Amidon de blé.....	1950	Anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine - recherche (2.6.26.)	248
Amidon de maïs.....	1951	Anticorps monoclonaux pour usage humain	932
Amidon de pois.....	1952	Anti-D (immunoglobuline humaine)	3131
Amidon de pomme de terre	1953	Anti-D (immunoglobuline humaine) - dosage (2.7.13.)	305
Amidon de riz	1954	Anti-D (immunoglobuline humaine) pour administration par voie intraveineuse	3132
Amidon hydroxypropylé.....	1955	Anti-lymphocytes T (immunoglobuline animale) pour usage humain	3127
Amidon hydroxypropylé prégélatinisé.....	1956	Antiseptique (médicaments à visée) - détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide (5.1.11.)	695
Amidon prégélatinisé	1958	Antithrombine III humaine - titrage (2.7.17.)	312
Amidons hydroxyéthylés	1959	Antithrombine III humaine (concentré d')	2007
Amidotrizoïque (acide) dihydraté	1963	Apis mellifica pour préparations homéopathiques	1832
Amikacine.....	1965	Apomorphine (chlorhydrate d') hémihydraté	2009
Amikacine (sulfate d')	1967	Appareils (2.1.)	17
Amiloride (chlorhydrate d') dihydraté	10.1-4645	Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses (5.1.5.)	679
Aminobenzoïque (acide), 4.....	1971	Aprépitant	2010
Aminocaproïque (acide)	1973	Aprotinine	2011
Aminoglutéthimide	1974	Aprotinine (solution concentrée d')	2014
Aminophylline	4277	Aptitude à l'écoulement des poudres (2.9.36.)	419
Aminophylline hydratée	4279	Arachide (huile d') hydrogénée	2016
Amiodarone (chlorhydrate d')	1975	Arachide (huile d') raffinée	2017
Amisulpride	1977	Argent colloïdal pour usage externe	2018
Amitriptyline (chlorhydrate d')	1979	Argent (nitrate d')	2018
Amlodipine (bésilate d')	1980	Arginine	2019
Ammoniaque (^{13}N) (solution injectable d')	1284	Arginine (aspartate d')	2020
Ammoniaque (solution concentrée d')	1982	Arginine (chlorhydrate d')	2021
Ammonio méthacrylate (type A), copolymère	2488	Argon	2022
Ammonio méthacrylate (type B), copolymère	2489	Aripiprazole	2023
Ammonium (2.4.1.)	149	Aristolochiques (acides) - essai dans les drogues végétales (2.8.21)	341
Ammonium (bicarbonate d')	1982	Arnica (fleur d')	1434
Ammonium (bromure d')	1983	Arnica (teinture d')	1436
Ammonium carbonicum pour préparations homéopathiques	1830	Arsenic (2.4.2.)	149
Ammonium (chlorure d')	1984	Arsenicum album pour préparations homéopathiques	1833
Ammonium (glycyrrhizate d')	1984	Arsénieux (anhydride) pour préparations homéopathiques	1833
Amobarbital	1985	Articaine (chlorhydrate d')	2025
Amobarbital sodique	1986	Artichaut (feuille d')	1438
Amomum (fruit d')	1417	Artichaut (feuille d'), extrait sec de	1439
Amomum (fruit rond d')	1419	Ascorbate sodique	2026
Amorolfine (chlorhydrate d')	1987	Ascorbique (acide)	2028
Amoxicilline sodique	1989	Ascorbyle (palmitate d')	2030
Amoxicilline trihydratée	1992	Asparagine monohydratée	10.1-4646
Ampérométrique - titrage (2.2.19.)	38	Aspartam	2032
Amphotéricine B	1994	Aspartate monopotassique hémihydraté	2034
Ampicilline	1996	Aspartique (acide)	2034
Ampicilline sodique	1998	Aspic (huile essentielle d')	1440
Ampicilline trihydratée	2001	Astragalus mongholicus (racine d')	1441
Amplification des acides nucléiques - techniques (2.6.21.)	236	Atazanavir (sulfate d')	10.1-4648
Amylméthacrésol	2003	Aténolol	10.1-4651
Anacardier d'Orient pour préparations homéopathiques ..	1831	Atomoxétine (chlorhydrate d')	2041
Anacardium orientale pour préparations homéopathiques	1831	Atorvastatine calcique trihydratée	2043
Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (2.9.31.)	404	Atovaquone	2045
Analyse des acides aminés (2.2.56.)	109	Atractylodes lancea (rhizome d')	1443
Analyse glycanique des glycoprotéines (2.2.59.)	120		
Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques (5.3.)	743		
Analyse thermique (2.2.34.)	66		
Anamirta cocculus pour préparations homéopathiques ...	1837		
Anastrozole	2004		

Atractylodes macrocephala (rhizome d')	1445	Bensérazide (chlorhydrate de)	2091
Atracurium (bésilate d')	2046	Bentonite	2092
Atropine	2049	Benzalkonium (chlorure de)	2093
Atropine (sulfate d')	2051	Benzalkonium (chlorure de), solution de	2095
Aubépine (baie d')	10.1 -4623	Benzathine benzylpénicilline tétrahydratée	2097
Aubépine (feuille et fleur d')	1447	Benzathine pénicilline G tétrahydratée	2097
Aubépine (feuille et fleur d'), extrait fluide quantifié de....	1448	Benzathine pénicilline V tétrahydratée	2100
Aubépine (feuille et fleur d'), extrait sec de	1449	Benzathine phénoxyméthylpénicilline tétrahydratée	2100
Aucklandia (racine d')	1450	Benzbromarone	2101
Aujeszky (maladie) - vaccin inactivé pour le porc	10.2 -4904	Benzènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives (2.5.41)	201
Aujeszky (maladie) - vaccin vivant pour le porc pour administration parentérale	10.2 -4926	Benzéthonium (chlorure de)	2103
Auriculaires (préparations)	990	Benzocaïne	10.1 -4655
Aurum muriaticum natronatum pour préparations homéopathiques	1833	Benzoïque (acide)	2105
Azapérone pour usage vétérinaire	2053	Benzoyle (peroxyde de) hydraté	3755
Azathioprine	2054	Benzydamine (chlorhydrate de)	2105
Azélastine (chlorhydrate d')	2055	Benzyle (benzoate de)	2107
Azithromycine	2056	Benzyllique (alcool)	2107
Azote	2060	Benzylpénicilline (benzathine) tétrahydratée	2097
Azote - dosage après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9.)	184	Benzylpénicilline potassique	2109
Azote aminé primaire aromatique - dosage (2.5.8.)	183	Benzylpénicilline procaïne monohydratée	2111
Azote (monoxyde d')	2060	Benzylpénicilline (procaïne) monohydratée	2111
Azote pauvre en oxygène	2062	Benzylpénicilline sodique	2113
Azote (protoxyde d')	2062	Bétacarotène	2115
B		Bêtacyclodextrine	2117
B19 - recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides nucléiques destinées à la quantification de l'ADN du virus B19 dans les mélanges de plasma	236	Bêtacyclodextrine (éther sodium 4-sulfonatobutylique)	4202
Bacampicilline (chlorhydrate de)	2067	Bétadex	2117
Bacitracine	2069	Bétahistine (dichlorhydrate de)	2119
Bacitracine-zinc	2073	Bétahistine (mésilate de)	2120
Baclofène	2077	Bétaméthasone	2121
Bactéricide, fongicide ou levuricide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695	Bétaméthasone (acétate de)	2123
Badiane	1452	Bétaméthasone (dipropionate de)	2125
Badiane (huile essentielle de)	1453	Bétaméthasone (phosphate sodique de)	2127
Baie d'aubépine	10.1 -4623	Bétaméthasone (valérate de)	2129
Bains de bouche (solutions pour)	992	Bétaxolol (chlorhydrate de)	2131
Ballote noire	1455	Beurre de cacao	2188
Bambuterol (chlorhydrate de)	2078	Bézafibrate	2132
Barbital	2080	Bicalutamide	2133
Baryta muriatica pour préparations homéopathiques	1834	Bicisate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1350
Baryum (chlorure de) dihydraté pour préparations homéopathiques	1834	Bifonazole	2135
Baryum (sulfate de)	2080	Biologiques - méthodes (2.6.)	205
Bâtons	980	Biologiques - titrages (2.7.)	283
Bâtons intra-utérins	995	Biologiques (produits) - terminologie utilisée dans les monographies (5.2.1.)	701
Bâtons pour usage nasal	1001	Biologiques (produits) - textes généraux (5.2.)	701
Baume de Tolu	1457	Biothérapeutiques vivants pour usage humain (produits) ..	960
Baume du Pérou	1457	Biotine	2136
BCG - vaccin cryodesséché	1026	Bipéridène (chlorhydrate de)	2138
BCG pour immunothérapie	1025	Bisacodyl	2140
Béclométasone (dipropionate de)	2081	Bismuth (sous-carbonate de)	2141
Béclométasone (dipropionate de) monohydraté	2084	Bismuth (sous-gallate de)	2142
Belamcanda chinensis (rhizome de)	1458	Bismuth (sous-nitrate de) lourd	2143
Belladone (feuille de)	1460	Bismuth (sous-salicylate de)	2144
Belladone (feuille de), extrait sec titré de	1461	Bisoprolol (fumarate de)	2145
Belladone (feuille de), teinture titrée de	1463	Bistorte (rhizome de)	1468
Belladone (poudre titrée de)	1464	Blé (amidon de)	1950
Belladone pour préparations homéopathiques	1834	Bléomycine (sulfate de)	2147
Belladonna pour préparations homéopathiques	1834	Bleu de méthylène	3479
Bénazépril (chlorhydrate de)	2087	Bois de Panama (écorce de)	1469
Bendrofluméthiazide	2088	Boldine	2149
Benjoin de Sumatra	1465	Bolдо (feuille de)	1471
Benjoin de Sumatra (teinture de)	1466	Bolдо (feuille de), extrait sec de	1472
Benjoin du Laos	1467	Borax	2150
Benjoin du Laos (teinture de)	1467	Bordetella bronchiseptica - vaccin vivant pour le chien ..	1213
Benpéradol	2089	Borique (acide)	2150
		Botulinique - vaccin pour usage vétérinaire	1143
		Botulinique (immunosérum)	1267
		Botulinique (toxine) type A pour préparation injectable ..	4349
		Botulinique (toxine) type B pour préparation injectable ..	4350
		Bouillon blanc (fleur de)	1474
		Bouleau (feuille de)	1475
		Bourdaine	1476
		Bourdaine (extrait sec titré de)	1478

Bourrache (huile de) raffinée	2151	Calcium (hydrogénophosphate de)	2214
Bouton floral de Magnolia biondii	1613	Calcium (hydrogénophosphate de) dihydraté	2215
Bouton floral de sophora	1769	Calcium (hydroxyde de)	2216
Brimonidine (tartrate de)	2151	Calcium (iodure de) tétrahydraté pour préparations homéopathiques	1837
Bromazépam	2153	Calcium (lactate de)	2217
Bromhexine (chlorhydrate de)	2154	Calcium (lactate de) monohydraté	2217
Bromocriptine (mésilate de)	2155	Calcium (lactate de) pentahydraté	2218
Brompéridol	2158	Calcium (lactate de) trihydrate	2218
Brompéridol (décanoate de)	2159	Calcium (lévofolinate de) hydraté	2219
Bromphéniramine (maléate de)	2161	Calcium (lévulinate de) dihydraté	2222
Bronchite infectieuse aviaire - vaccin inactivé	10.2-4901	Calcium (pantothéate de)	2223
Bronchite infectieuse aviaire - vaccin vivant	10.2-4914	Calcium pentétate de sodium pour préparations radiopharmaceutiques	1327
Brotizolam	2162	Calcium (stéarate de)	2224
Brucellose (<i>Brucella melitensis</i> souche Rev. 1) - vaccin vivant pour usage vétérinaire	1216	Calcium (sulfate de) dihydraté	2226
Brunelle commune (épi fructifère de)	1478	Calicivirus du chat - vaccin inactivé	1153
Buccales (capsules)	994	Calicivirus du chat - vaccin vivant	10.2-4918
Buccales (préparations)	991	Calorimétrie en solution et microcalorimétrie - caractérisation des solides cristallins (2.2.61.)	126
Buccales (préparations semi-solides)	992	Camomille (grande)	1484
Buccales (solutions et suspensions)	992	Camomille romaine (fleur de)	1485
Budésonide	2163	Camphre, D-	2226
Bufexamac	2166	Camphre racémique	2228
Buflométil (chlorhydrate de)	2167	Candésartan cilexétil	2229
Bugrane (racine de)	1480	Cannelier dit de Ceylan (feuille de), huile essentielle de	1487
Bumétanide	2169	Cannelier (huile essentielle de)	1488
Bupivacaïne (chlorhydrate de)	2170	Cannelle dite de Ceylan	1489
Bupleurum (racine de)	1481	Cannelle dite de Ceylan (huile essentielle de)	1490
Buprénorphine	2172	Caoutchouc (fermetures en) pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9.)	499
Buprénorphine (chlorhydrate de)	2174	Capécitabine	2231
Bursite infectieuse aviaire - vaccin inactivé	10.2-4902	Capillaire - électrophorèse (2.2.47.)	10.1-4589
Bursite infectieuse aviaire - vaccin vivant	10.2-4916	Caprylique (acide)	2232
Buséreline	2176	Caprylocapriques (macrogolglycérides)	3363
Buspirone (chlorhydrate de)	2177	Capsules	980
Busserole (feuille de)	1483	Capsules à enveloppe dure ou gélules	981
Busulfan	2180	Capsules à enveloppe molle	981
Butyle (parahydroxybenzoate de)	2180	Capsules à libération modifiée	981
Butylhydroxyanisole	2182	Capsules buccales	994
Butylhydroxytoluène	2183	Capsules de cyanocobalamine (⁵⁷ Co)	1289
Butylparabène	2180	Capsules de cyanocobalamine (⁵⁸ Co)	1290
C		Capsules d'iode (¹³¹ I) de sodium à usage diagnostique ..	1336
Cabergoline	2187	Capsules d'iode (¹³¹ I) de sodium à usage thérapeutique ..	1337
Cacao (beurre de)	2188	Capsules et comprimés - désagrégation (2.9.1.)	351
Cachets	981	Capsules gastrorésistantes	981
Cadmium (sulfate de) dihydraté pour préparations homéopathiques	1836	Capsules intra-utérines	995
Cadmium sulfuricum pour préparations homéopathiques	1836	Capsules rectales	1013
Caféine	2189	Capsules vaginales	1017
Caféine monohydratée	2190	Captopril	2234
Calcarea fluorica pour préparations homéopathiques	1836	Caractères (section) dans les monographies (5.11.)	829
Calcarea iodata pour préparations homéopathiques	1837	Caractérisation des préparations pour nébulisation (2.9.44.)	438
Calcifédiol monohydraté	2192	Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement (2.9.49.)	446
Calcipotriol	2193	Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre (2.9.33.)	411
Calcipotriol monohydraté	2195	Caractérisation des solides cristallins par microcalorimétrie et calorimétrie en solution (2.2.61.)	126
Calcitonine de saumon	2198	Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (5.15.)	855
Calcitriol	2200	Carbachol	2236
Calcium (2.4.3.)	150	Carbamazépine	2237
Calcium (acétate de)	2201	Carbasalate calcique	2238
Calcium (ascorbate de)	2203	Carbidopa	2240
Calcium (carbonate de)	2203	Carbimazol	2242
Calcium (chlorure de) dihydraté	2204	Carbocisteïne	2243
Calcium (chlorure de) hexahydraté	2205	Carbomères	2244
Calcium dans les vaccins adsorbés (2.5.14.)	186	Carbone (dioxyde de)	2245
Calcium (dobésilate de) monohydraté	2206	Carbone (monoxyde (¹⁵ O) de)	1285
Calcium édétate de sodium	4079	Carbone (monoxyde de)	2247
Calcium (folinate de) hydraté	2207		
Calcium (glucoheptonate de)	2209		
Calcium (gluconate de)	2210		
Calcium (gluconate de) anhydre	2211		
Calcium (gluconate de) pour solution injectable	2211		
Calcium (glycérophosphate de)	2213		

Carbone (monoxyde de) à 5 pour cent dans l'azote, mélange intermédiaire de.....	2248	Cellulose (acétate de)	2308
Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique (2.2.44.)	87	Cellulose (acétate phtalate de)	2309
Carboplatinate	2248	Cellulose en poudre	2310
Carboprost trométamol	2249	Cellulose microcristalline	2314
Carboxyméthylamidon sodique (type A)	2250	Cellulose microcristalline et carmellose sodique	2318
Carboxyméthylamidon sodique (type B)	2252	Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1.)	331
Carboxyméthylamidon sodique (type C)	2253	Cendres sulfuriques (2.4.14.)	155
Carboxyméthylcellulose	2255	Cendres totales (2.4.16.)	155
Carboxyméthylcellulose calcique	2256	Centaurée (petite)	1498
Carboxyméthylcellulose sodique	2256	Cétirizine (dichlorhydrate de)	2318
Carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée	2257	Cétobémidone (chlorhydrate de)	2320
Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	2498	Cétostéaryl (isononanoate de)	2321
Carisoprodol	2254	Cétostéaryl (sulfate de) sodique	2322
Carmellose	2255	Cétostéaryl (alcool)	2323
Carmellose calcique	2256	Cétostéaryl (alcool) émulsifiant (type A)	2324
Carmellose sodique	2256	Cétostéaryl (alcool) émulsifiant (type B)	2326
Carmellose sodique et cellulose microcristalline	2318	Cétramide	2327
Carmellose sodique faiblement substituée	2257	Cétyle (palmitate de)	2328
Carmustine	2258	Cétylique (alcool)	2329
Carnauba (cire de)	2260	Cétypyridinium (chlorure de)	2330
Carprofène pour usage vétérinaire	2260	CFC sur progéniteurs hématopoïétiques - titrage (2.7.28.) ..	321
Carraghénanes	2262	Charbon activé	2330
Carré (maladie) - vaccin vivant pour le chien	10.2-4928	Chardon marie	1499
Carré (maladie) - vaccin vivant pour mustélidés	10.2-4929	Chardon marie (extrait sec purifié et titré de)	1501
Cartéolol (chlorhydrate de)	2263	Chérido	1502
Carthame (fleur de)	1491	Chêne (écorce de)	1504
Carthame (huile de) raffinée	2264	Chénomésoxycholique (acide)	2331
Cartographie peptidique (2.2.55.)	105	Chiendent (rhizome de)	1504
Carvédilol	2265	Chitosane (chlorhydrate de)	2333
Carvi	1492	Chlamydiose du chat - vaccin inactivé	1154
Carvi (huile essentielle de)	1493	Chloral (hydrate de)	2334
Cascara	1494	Chlorambucil	2335
Cascara (extrait sec titré de)	1496	Chloramine	4348
Cassis (feuille de)	1497	Chloramphénicol	2336
Catalyseurs ou réactifs métalliques - dosage des résidus (2.4.20.)	156	Chloramphénicol (palmitate de)	2338
Cataplasmes	1016	Chloramphénicol (succinate sodique de)	2339
Catgut stérile	1375	Chlorcyclizine (chlorhydrate de)	2340
Catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1387	Chlordiazépoxide	2341
Céfaclor	2266	Chlordiazépoxide (chlorhydrate de)	2342
Céfadroxil monohydraté	2268	Chlorhexidine (diacétate de)	2343
Céfalexine monohydratée	2269	Chlorhexidine (dichlorhydrate de)	2346
Céfalonine sodique	2271	Chlorhexidine (digluconate de), solution de	2348
Céfamandole (nafate de)	2272	Chlorhydrique (acide) concentré	2351
Céfapirine sodique	2274	Chlorhydrique (acide) dilué	2351
Céfatrizine propylèneglycol	2275	Chlormadinone (acétate de)	2351
Céfazoline sodique	2276	Chlorbutanol	2353
Céf épime (dichlorhydrate de) monohydraté	2279	Chlorbutanol hémihydraté	2355
Céfixime	2281	Chlorocrésol	2356
Céfopérazone sodique	2282	Chloroquine (phosphate de)	2357
Céfotaxime sodique	2284	Chloroquine (sulfate de)	2357
Céfoxitine sodique	2286	Chlorphénamine (maléate de)	2358
Cefpodoxime proxétil	2288	Chlorpromazine (chlorhydrate de)	2359
Cefprozil monohydraté	2290	Chlorprothixène (chlorhydrate de)	2361
Céfradine	2292	Chlortalidone	2363
Ceftazidime pentahydratée	2294	Chlortétracycline (chlorhydrate de)	10.1-4659
Ceftazidime pentahydratée avec du carbonate de sodium pour préparations injectables	2296	Chlorure de gallium (⁶⁸ Ga) pour radiomarquage, solution de	1310
Ceftriaxone sodique	2299	Chlorure de méthanesulfonyle dans l'acide méthanesulfonique (2.5.39.)	199
Céfuroxime axétil	2300	Chlorure de strontium (⁸⁹ Sr) (solution injectable de)	1347
Céfuroxime sodique	2302	Chlorure d'indium (¹¹¹ In) (solution de)	1314
Célécoxib	2303	Chlorure d'yttrium (⁹⁰ Y) pour radiomarquage (solution de)	1370
Céliprolol (chlorhydrate de)	2304	Chlorure stanneux dihydraté	2367
Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain	842	Chlorures (2.4.4.)	150
Cellules CD34/CD45+ - numération dans les produits hématopoïétiques (2.7.23.)	316	Cholécalciférol	2368
Cellules génétiquement modifiées	840	Cholécalciférol (concentrat de), forme huileuse	2369
Cellules nucléées - numération et viabilité (2.7.29.)	322	Cholécalciférol (concentrat de), forme hydrodispersible ..	2370
Cellules souches hématopoïétiques humaines	2306	Cholécalciférol (concentrat de), forme pulvérulente ..	2372
Cellulose (acétate butyrate de)	2307	Choléra aviaire - vaccin inactivé	1203
		Cholérique - vaccin oral inactivé	1028
		Cholestérol	2374
		Cholestérol pour usage parentéral	2375

Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3 (2.4.32.)	177
Choline ($[^{11}\text{C}]$ méthyl) (solution injectable de)	1286
Chondroïtine (sulfate sodique de)	2376
Chromate (^{51}Cr) de sodium, solution stérile de	1330
Chromatographie d'exclusion (2.2.30.)	55
Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28.)	52
Chromatographie en phase supercritique (2.2.45.)	88
Chromatographie liquide (2.2.29.)	54
Chromatographie sur couche mince (2.2.27.)	51
Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogue végétale (2.8.25.)	346
Chromatographie sur papier (2.2.26.)	50
Chromatographique - techniques de séparation (2.2.46.)	88
Chrome (^{51}Cr) (édétate de), solution injectable d'	1287
Chymotrypsine	2379
Ciclésonide	2380
Ciclopirox	2381
Ciclopirox olamine	2382
Ciclosporine	2384
Cilastatine sodique	2385
Cilazapril	2387
Cimétidine	2388
Cimétidine (chlorhydrate de)	2390
Cinchocaine (chlorhydrate de)	2392
Cinéole	2394
Cinéole - dosage dans les huiles essentielles, 1,8- (2.8.11.)	333
Cinnarizine	2395
Ciprofibrate	2396
Ciprofloxacine	2397
Ciprofloxacine (chlorhydrate de)	2399
Cire d'abeille blanche	2400
Cire d'abeille jaune	2401
Cire de carnauba	2260
Cisatracurium (bésilate de)	2402
Cisplatin	2406
Citalopram (bromhydrate de)	2408
Citalopram (chlorhydrate de)	2409
Citrate de gallium (^{67}Ga) (solution injectable de)	1310
Citrique (acide)	2411
Citrique (acide) monohydraté	2412
Citron (huile essentielle de)	1505
Citronnelle (huile essentielle de)	1506
Cladribine	2413
Clarithromycine	2415
Classification granulométrique des poudres par tamisage (2.9.12.)	372
Clazuril pour usage vétérinaire	2417
Clébopride (malate de)	2419
Clémastine (fumarate de)	2420
Clematis armandii (tige de)	1507
Clenbutérol (chlorhydrate de)	2422
Clindamycine (chlorhydrate de)	2423
Clindamycine (phosphate de)	2425
Clioquinol	2428
Clobazam	2429
Clobétasol (propionate de)	10.1-4661
Clobétasone (butyrate de)	2432
Clodronate disodique tétrahydraté	2433
Clofazimine	2435
Clofibrate	2436
Clomifène (citrate de)	10.2-4959
Clomipramine (chlorhydrate de)	2438
Clonazépam	2440
Clonidine (chlorhydrate de)	2441
Clopamide	2442
Clopidogrel (bésilate de)	2444
Clopidogrel (chlorhydrate de)	2446
Clopidogrel (hydrogénosulfate de)	2447
Clorazépate dipotassique monohydraté	2449
Closantel sodique dihydraté pour usage vétérinaire	2451
Clostridium chauvoei - vaccin pour usage vétérinaire	1143
Clostridium novyi (type B) - vaccin pour usage vétérinaire	1144
Clostridium perfringens - vaccin pour usage vétérinaire	1146
Clostridium septicum - vaccin pour usage vétérinaire	1148
Clotrimazole	2453
Clou de girofle	1509
Clou de girofle (huile essentielle de)	1510
Cloxacilline sodique	2454
Clozapine	2456
Cocaine (chlorhydrate de)	2457
Coccidiose - vaccin vivant pour le poulet	10.2-4920
Coccus indicus pour préparations homéopathiques	1837
Coco (huile de) raffinée	2458
Cocoyle (caprylocaprate de)	2459
Codéine (chlorhydrate de) dihydraté	2460
Codéine monohydratée	2462
Codéine (phosphate de) hémihydraté	2464
Codéine (phosphate de) sesquihydraté	2467
Codergocrine (mésilate de)	2469
Codonopsis (racine de)	1511
Colchicine	2470
Colestyramine	2472
Colibacille néonatale des porcelets - vaccin inactivé	1155
Colibacille néonatale des ruminants - vaccin inactivé	1156
Colistiméthate sodique	2474
Colistine (sulfate de)	2477
Colle-fibrine (nécessaire de)	2478
Collyres	1002
Colophane	1512
Coloration (degré de) des liquides (2.2.2.)	24
Colza (huile de) raffinée	2480
Combustion dans l'oxygène (2.5.10.)	184
Complexe prothrombique humain	2480
Complexométriques - titrages (2.5.11.)	184
Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3 (2.4.29.)	174
Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse (2.4.22.)	160
Comprimés	982
Comprimés - résistance à la rupture (2.9.8.)	366
Comprimés à croquer	984
Comprimés à croquer de raltegravir	3961
Comprimés à libération modifiée	983
Comprimés à sucer	993
Comprimés de défériprone	2528
Comprimés de lacosamide	3266
Comprimés de raltegravir	3962
Comprimés de rosuvastatine	10.1-4762
Comprimés de sitagliptine	4068
Comprimés dispersibles	984
Comprimés effervescents	983
Comprimés enrobés	983
Comprimés et capsules - désagrégation (2.9.1.)	351
Comprimés gastrorésistants	983
Comprimés intra-utérins	995
Comprimés non enrobés	983
Comprimés non enrobés - friabilité (2.9.7.)	365
Comprimés orodispersibles	984
Comprimés pour solutions et suspensions intra-utérines	995
Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales	1018
Comprimés solubles	984
Comprimés sublinguaux et comprimés gingivaux	993
Comprimés vaginaux	1017
Compte-gouttes (2.1.1.)	17
Concentrat d'acétate d' α -tocophéryle (forme pulvérulente)	4334
Concentrat de cholécalciférol, forme huileuse	2369
Concentrat de cholécalciférol, forme hydrodispersible	2370
Concentrat de cholécalciférol, forme pulvérulente	2372
Concentrat de vitamine A synthétique, forme huileuse	4475
Concentrat de vitamine A synthétique, forme pulvérulente	4476

Concentrat de vitamine A synthétique, solubilisat/émulsion	4477
Concentration ionique - détermination potentiométrique à l'aide d'électrodes à membrane sélective (2.2.36.)	70
Concentré d'antithrombine III humaine	2007
Concept F_0 - indications pour l'application à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses (5.1.5.)	679
Conductivité (2.2.38.)	73
Cône de houblon	1584
Conservation antimicrobienne - efficacité (5.1.3.)	676
Consistance - mesure par pénétrométrie (2.9.9.)	366
Contamination microbienne - contrôle des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258
Contamination microbienne - contrôle des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270
Contamination microbienne - contrôle des produits biothérapeutiques vivants - recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - essais de dénombrement microbien (2.6.12.)	216
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - recherche des microorganismes spécifiés (2.6.13.)	220
Contamination particulaire : particules non visibles (2.9.19.)	390
Contamination particulaire : particules visibles (2.9.20.)	393
Contrôle analytique des procédés (5.25.)	923
Contrôle de la qualité des vaccins - substitution de méthode(s) <i>in vitro</i> aux méthodes <i>in vivo</i> (5.2.14.)	738
Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.)	823
Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258
Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270
Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275
Contrôle microbiologique des produits cellulaires (2.6.27.)	249
Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien (2.6.12.)	216
Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.13.)	220
Copolymère basique de méthacrylate de butyle	2482
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)	2483
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (dispersion de) à 30 pour cent	2484
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1)	2485
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2)	2486
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type A)	2488
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type B)	2489
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique)	2490
Copovidone	2491
Coptis (rhizome de)	1512
Coquelicot (pétales de)	1514
Coquelucheuse - toxine résiduelle (2.6.33.)	260
Coquelucheux - vaccin adsorbé à cellules entières	1033
Coquelucheux - vaccin adsorbé, copurifié, acellulaire	1035
Coquelucheux - vaccin adsorbé, multicomposé, acellulaire	1036
Coquelucheux à cellules entières - titrage de l'activité du vaccin (2.7.7.)	297
Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé	1072
Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1065
Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l' <i>haemophilus type b</i> - vaccin adsorbé	1067
Coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité du vaccin (2.7.16.)	309
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé	1069
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique et tétanique à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé	1071
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l' <i>haemophilus type b</i> - vaccin adsorbé	1052
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et conjugué de l' <i>haemophilus type b</i> - vaccin adsorbé	1055
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé	1057
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1058
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l' <i>haemophilus type b</i> - vaccin adsorbé	1062
Coriandre	1515
Coriandre (huile essentielle de)	1516
Corolle d'abelmoschus	1397
Cortisone (acétate de)	2494
Corydalis (rhizome de)	1517
Coton (huile de) hydrogénée	2496
Coton hydrophile	2496
Couche mince - chromatographie (2.2.27.)	51
Coulométrie - microdosage de l'eau (2.5.32.)	192
Crèmes	1015
Crésol brut	2497
Cristallinité (5.16.)	861
Crocus sativus pour préparations homéopathiques	1839
Croscarmellose sodique	2498
Crosovidone	2499
Crotamiton	2501
Cuivre (acétate de) monohydraté pour préparations homéopathiques	1840
Cuivre pour préparations homéopathiques	1841
Cuivre (sulfate de)	2502
Cuivre (sulfate de) pentahydraté	2503
Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques	1288
Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4.)	10.2-4869
Cuprum aceticum pour préparations homéopathiques	1840
Cuprum metallicum pour préparations homéopathiques	1841
Curcuma (rhizome de)	1519
Cutanée (poudres pour application)	989
Cutanée (préparations liquides pour application)	997
Cutanée (préparations semi-solides pour application)	1014
Cutanée (préparations vétérinaires liquides pour application)	1018
Cyanocobalamine	2503
Cyanocobalamine (⁵⁷ Co) (capsules de)	1289
Cyanocobalamine (⁵⁷ Co) (solution de)	1290
Cyanocobalamine (⁵⁸ Co) (capsules de)	1290
Cyanocobalamine (⁵⁸ Co) (solution de)	1291
Cyclizine (chlorhydrate de)	2504
Cyclopentolate (chlorhydrate de)	2506
Cyclophosphamide	2507
Cynorrhodon	1520
Cyproheptadine (chlorhydrate de)	2508
Cyprotérone (acétate de)	2509
Cystéine (chlorhydrate de) monohydraté	2511

Cystine	2512	Dextromoramide (tartrate de)	2566
Cytarabine	2514	Dextropropoxyphène (chlorhydrate de)	2566
Cytométrie en flux (2.7.24.).....	318	Diacréine	2568
D		Dialyse péritonéale (solutions pour)	4124
Dacarbazine	2519	Diarrhée virale bovine - vaccin inactivé	1160
Daltéparine sodique	2520	Diarrhées à coronavirus des veaux - vaccin inactivé	10.2-4911
Danaparoïde sodique	2522	Diarrhées à rotavirus des veaux - vaccin inactivé.....	10.2-4912
Dapsone	2524	Diazépam	2570
Daunorubicine (chlorhydrate de)	2525	Diazoxide	2571
D-Camphre	2226	Dibrompropamidine (diisétionate de)	2572
Décyle (oléate de)	2527	Dibutyle (phtalate de)	2573
Défériprone	2527	Dichlorométhane	3463
Défériprone (comprimés de).....	2528	Dichroïsme circulaire (2.2.41.)	82
Défériprone (solution buvable de).....	2529	Diclazuril pour usage vétérinaire	2576
Déferoxamine (mésilate de)	2530	Diclofénac potassique	2577
Degré de coloration des liquides (2.2.2.)	24	Diclofénac sodique	2579
Dembrexine (chlorhydrate de) monohydraté pour usage vétérinaire.....	2533	Dicloxacilline sodique	2580
Démécycycline (chlorhydrate de).....	10.1-4667	Dicyclovérine (chlorhydrate de)	2582
Démonstration de l'uniformité des préparations unidoses à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)	443	Didanosine	2583
Dénombrément microbien - essais - produits biothérapeutiques vivants (2.6.36.).....	270	Diénogest	2585
Dénombrément microbien - essais (2.6.12.)	216	Diéthylcarbamazine (citrate de)	2586
Dénombrément microbien des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation - essais (2.6.31.)	258	Diéthyle (phtalate de)	2590
Densité (2.2.5.)	27	Diéthyléneglycol et éthyléneglycol dans les substances éthoxyliées (2.4.30.)	176
Densité d'un solide (2.2.42.)	83	Diéthyléneglycol (éther monoéthylique de)	2588
Deptropine (citrate de)	2536	Diéthyléneglycol (palmitostéarate de)	2589
Déqualinium (chlorure de)	2537	Diéthylstilbestrol	2591
Dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire	4397	Diffraction de la lumière laser - analyse de la taille des particules (2.9.31.)	404
Dérivé protéinique purifié de tuberculine bovine	4398	Diffraction X sur poudre - caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins (2.9.33.)	411
Dérivé protéinique purifié de tuberculine pour usage humain	4399	Difloxacine (chlorhydrate de) trihydraté pour usage vétérinaire	2592
Désagrégation des comprimés et des capsules (2.9.1.)	351	Digitale pourprée (feuille de)	1522
Désagrégation des suppositoires et des ovules (2.9.2.)	353	Digitalis purpurea pour préparations homéopathiques	1842
Desflurane	2538	Digitoxine	2594
Désipramine (chlorhydrate de)	2540	Digoxine	2595
Deslanoside	2541	Dihydralazine (sulfate de) hydraté	2598
Desloratadine	2542	Dihydrocodéine (hydrogénotartrate de)	2600
Desmopressine	2543	Dihydroergocristine (mésilate de)	2601
Désogestrel	2545	Dihydroergotamine (mésilate de)	2603
Dessication - perte (2.2.32.)	62	Dihydrostreptomycine (sulfate de) pour usage vétérinaire	2606
Détection ampérométrique directe et détection électrochimique à impulsions (2.2.63.)	128	Dihydrotachystérol	2608
Détection électrochimique à impulsions et détection ampérométrique directe (2.2.63.)	128	Diltiazem (chlorhydrate de)	2609
Détection et mesure de la radioactivité (2.2.66.)	130	Dimenhydrinate	2611
Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide des médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695	Dimercaprol	2613
Détermination de l'eau par entraînement (2.2.13.)	34	Diméthylacétamide	2613
Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective (2.2.36.)	70	Diméthylaniline, N,N- (2.4.26.)	171
Détermination potentiométrique du pH (2.2.3.)	26	Diméthylsulfoxyde	10.1-4668
Détomidine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire	2546	Diméticone	2615
Dexaméthasone	2547	Dimétindène (maléate de)	2616
Dexaméthasone (acétate de)	2549	Dinoprost trométamol	2619
Dexaméthasone (isonicotinate de)	2552	Dinoprostone	2617
Dexaméthasone (phosphate sodique de)	2553	Dioscorea nipponica (rhizome de)	1523
Dexamfétamine (sulfate de)	2555	Dioscorea oppositifolia (rhizome de)	1525
Dexchlorphéniramine (maléate de)	2557	Diosmine	2620
Dexpanthérol	2558	Dioxane (oxyde d'éthylène et) (2.4.25.)	170
Dextran 1 pour préparations injectables	2559	Dioxyde de carbone	2245
Dextran 40 pour préparations injectables	2560	Dioxyde de carbone dans les gaz (2.5.24.)	189
Dextran 60 pour préparations injectables	2561	Dioxyde de soufre (2.5.29.)	191
Dextran 70 pour préparations injectables	2562	Dioxyde de titane	4324
Dextranomère	2563	Diphénhydramine (chlorhydrate de)	2622
Dextrans - distribution de la masse moléculaire (2.2.39.)	75	Diphénoxylate (chlorhydrate de)	2623
Dextrine	2563	Diphérique - titrage de l'activité du vaccin adsorbé (2.7.6.)	292
Dextrométhorphan (bromhydrate de)	2564	Diphérique - vaccin adsorbé	1048
		Diphérique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène	1049
		Diphérique et tétanique - vaccin adsorbé	1050
		Diphérique et tétanique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1051
		Diphérique (immunosérum)	1268

Diphérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1065
Diphérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1067
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1055
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1057
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1058
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060
Diphérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062
Diphérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé.....	1072
Diphérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1069
Diphérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé.....	1071
Diphérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1073
Diphérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1075
Diphériques et tétaniques - indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320
Dipivéfrine (chlorhydrate de)	2624
Diprophylline	10.1-4669
Dipyridamole	2627
Dirithromycine	2629
Disopyramide	2630
Disopyramide (phosphate de)	2631
Dispersion à 30 pour cent de poly(acétate de vinyle)	3840
Dispersion de polyacrylate à 30 pour cent	3842
Dispersion séchée de gomme arabique	3024
Dispositifs cutanés	1016
Dispositifs transdermiques	984
Dispositifs transdermiques - essai de dissolution (2.9.4.) ..	361
Dissolution apparente (2.9.43.)	437
Dissolution des dispositifs transdermiques - essai (2.9.4.) ..	361
Dissolution des formes solides - essai (2.9.3.)	354
Dissolution des formes solides - recommandations sur l'essai (5.17.1.)	865
Dissolution des formes solides lipophiles - essai (2.9.42.) ..	436
Dissolution (essai de) des gommes à mâcher médicamenteuses (2.9.25.)	395
Dissolution intrinsèque (2.9.29.)	403
Distillation - intervalle de (2.2.11.)	33
Distribution de la masse moléculaire des dextrans (2.2.39.) ..	75
Distribution granulométrique - estimation par tamisage analytique (2.9.38.)	424
Disulfirame	2633
Dithranol	2633
DL-Méthionine	3451
DL- α -Tocophéryle (hydrogénosuccinate de)	4335
Dobutamine (chlorhydrate de)	2635
Docétaxel	2636
Docétaxel trihydraté	2638
Docusate sodique	2640
Dodécyle (gallate de)	2641
Dompéridone	2641
Dompéridone (maléate de)	2643
Donépézil (chlorhydrate de)	10.1-4670
Donépézil (chlorhydrate de) monohydraté	10.1-4672
Dopamine (chlorhydrate de)	2645
Dopexamine (dichlorhydrate de)	2646
Dorzolamide (chlorhydrate de)	2648
Dosage - méthodes (2.5.)	181
Dosage de la protéine C humaine (2.7.30.)	324
Dosage de la protéine S humaine (2.7.31.)	325
Dosage de l'aflatoxine B ₁ dans les drogues végétales (2.8.18.)	338
Dosage de l'azote aminé primaire aromatique (2.5.8.)	183
Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9.)	184
Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (2.7.12.)	305
Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13.) ..	305
Dosage de l'inhibiteur d' α -1-protéinase humain (2.7.32.) ..	326
Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humain (2.7.34.) ..	326
Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (2.7.25.)	320
Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales (2.8.22.)	343
Dosage des impuretés élémentaires (2.4.20.)	156
Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles (2.8.11.) ..	333
Dosage du facteur II de coagulation humain (2.7.18.)	312
Dosage du facteur IX de coagulation humain (2.7.11.) ..	304
Dosage du facteur VII de coagulation humain (2.7.10.) ..	303
Dosage du facteur VIII de coagulation humain (2.7.4.) ..	290
Dosage du facteur Willebrand humain (2.7.21.)	315
Dosage du facteur X de coagulation humain (2.7.19.)	313
Dosage du facteur XI de coagulation humain (2.7.22.) ..	316
Dosulépine (chlorhydrate de)	2650
DOTATOC (gallium(⁶⁸ Ga)), solution injectable de	1312
Doxapram (chlorhydrate de)	2651
Doxazosine (mésilate de)	2652
Doxépine (chlorhydrate de)	2654
Doxorubicine (chlorhydrate de)	2655
Doxycycline (hyclate de)	2657
Doxycycline monohydratée	2659
Doxylamine (hydrogénosuccinate de)	2660
Drogue végétale et préparations à base de drogue végétale - chromatographie sur couche mince haute performance (2.8.25.)	346
Drogues végétales	935
Drogues végétales - détermination des huiles essentielles (2.8.12.)	334
Drogues végétales - détermination des tanins (2.8.14.) ..	337
Drogues végétales - dosage de l'aflatoxine B ₁ (2.8.18.) ..	338
Drogues végétales - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.) ..	343
Drogues végétales - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.)	340
Drogues végétales - essai des acides aristolochiques (2.8.21)	341
Drogues végétales - examen microscopique (2.8.23.)	344
Drogues végétales : introduction	1397
Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales - métaux lourds (2.4.27.)	171
Drogues végétales (extraits de)	936
Drogues végétales pour préparations homéopathiques	1808
Drogues végétales (préparations à base de)	950
Drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise (noms des) (5.22.)	10.1-4611
Dronédarone (chlorhydrate de)	2661
Dropéridol	2663
Drospirénone	2664
Drynaria (rhizome de)	1526
Duloxétine (chlorhydrate de)	2666
Dutastéride	2668
Dydrogestérone	2670
E	
Eau - microdosage (2.5.32.)	192
Eau - semi-microdosage (2.5.12.)	185

Eau - teneur dans les gaz (2.5.28.)	191
Eau (¹⁵ O) injectable	1292
Eau dans les huiles essentielles (2.8.5.)	332
Eau par entraînement - détermination (2.2.13.)	34
Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse.....	4120
Eau pour préparation des extraits	2675
Eau pour préparations injectables	2676
Eau pour usage pharmaceutique - carbone organique total (2.2.44.)	87
Eau purifiée	2679
Eau tritée (³ H) (solution injectable d')	1293
Eau-solide (interactions) : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.)	428
Ébastine.....	2681
Ébullition - point (2.2.12.)	33
Échantillonnage et préparation d'échantillons de drogues végétales (2.8.20.).....	340
Echinacea angustifolia (racine d')	1527
Echinacea pallida (racine d')	1529
Echinacea purpurea (parties aériennes fleuries d')	1530
Echinacea purpurea (racine d')	1532
Eclipta (partie aérienne d')	1534
Éconazole	2682
Éconazole (nitrate d')	2683
Écorce d'acanthopanax	1400
Écorce de bois de Panama	1469
Écorce de chêne	1504
Écorce de Fraxinus chinensis	10.1-4626
Écorce de Magnolia officinalis	1615
Ecorce de Paeonia suffruticosa	1680
Écorce de prunier d'Afrique	1723
Écorce de saule	1751
Écorce de saule (extrait sec d')	1753
Écorce d'eucalyphe	1542
Ecorce d'hamamélis.....	1580
Écoulement (2.9.16.)	375
Édétate de chrome (⁵¹ Cr) (solution injectable d')	1287
Édétate disodique	2684
Édétique (acide)	2685
Édotréotide (gallium(⁶⁸ Ga)), solution injectable de	1312
Édrophonium (chlorure d')	2686
Efficacité de la conservation antimicrobienne (5.1.3.)	676
Efficacité des vaccins et immuno-sérum vétérinaires - évaluation (5.2.7.)	716
Électrodes à membrane sélective - détermination potentiométrique de la concentration ionique (2.2.36.)	70
Électrophorèse (2.2.31.)	56
Électrophorèse capillaire (2.2.47.)	10.1-4589
Éléments étrangers (2.8.2.)	331
Éléutherocoque	1536
Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)	701
Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire (5.2.13.)	10.2-4878
Éméastine (difumarate d')	2687
Émission atomique - spectrométrie (2.2.22.)	39
Emplâtres médicamenteux	1016
Émulsions, solutions et suspensions intra-utérines	995
Énalapril (maléate d')	2690
Énalaprilate dihydraté	2688
Encens indien	1538
Encéphalite verno-estivale - vaccin inactivé	1095
Encéphalomyélite infectieuse aviaire - vaccin vivant	10.2-4949
Encéphalopathies spongiformes animales - réduction du risque de transmission par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.)	717
Encéphalopathies spongiformes animales (produits comportant un risque de transmission d'agents d')	962
Endotoxines bactériennes - recommandations pour la réalisation de l'essai (5.1.10.)	692
Endotoxines bactériennes (2.6.14.)	225
Énilconazole pour usage vétérinaire	2692
Énoxaparine sodique	2693
Énoxolone	2696
Enrofloxacine pour usage vétérinaire	2697
Entacapone	2698
Entécavir monohydraté	2700
EOPS (poulets) - élevages pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)	701
Éphédra (partie aérienne d')	1539
Éphédrine	2702
Éphédrine (chlorhydrate d')	2702
Éphédrine (chlorhydrate d') racémique	2704
Éphédrine hémihydratée	2705
Épi fructifère de brunelle commune	1478
Épicarpe et mésocarpe de mandarine	1619
Épicarpe et mésocarpe d'orange amère	1671
Épinastine (chlorhydrate d')	2706
Épinéphrine	1899
Épinéphrine (tartrate d')	1900
Épirubicine (chlorhydrate d')	2707
Éplérénone	2708
Eptacog alfa (activé), solution concentrée d'	2808
Ergocalciférol	2710
Ergométrine (maléate d')	10.1-4677
Ergotamine (tartrate d')	2713
Érythritol	2715
Érythromycine	2716
Érythromycine (estolate d')	2720
Érythromycine (éthylsuccinate d')	2724
Érythromycine (lactobionate d')	2726
Érythromycine (stéarate d')	2730
Érythropoïétine (solution concentrée d')	2733
Escitalopram	2737
Escitalopram (oxalate d')	10.1-4678
Ésérine (salicylate d')	2742
Eskétamine (chlorhydrate d')	2743
Ésoméprazole magnésique dihydraté	2744
Ésoméprazole magnésique trihydraté	2746
Ésoméprazole sodique	2748
Essai d'activation des monocytes (2.6.30.)	251
Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline (2.6.17.)	232
Essai de dissolution - recommandations (5.1.7.1.)	865
Essai de dissolution des dispositifs transdermiques (2.9.4.)	361
Essai de dissolution des formes solides (2.9.3.)	354
Essai de dissolution des formes solides lipophiles (2.9.42.)	436
Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses (2.9.25.)	395
Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (2.7.9.)	302
Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant (2.6.18.)	234
Essai des acides aristolochiques dans les drogues végétales (2.8.21.)	341
Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16.)	10.2-4859
Essai des endotoxines bactériennes (2.6.14.)	225
Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17.)	376
Essais des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34.)	263
Essais limites - solutions étalons (4.1.2.)	648
Essais limites des impuretés (2.4.)	149
EST animales - produits comportant un risque de transmission	962
EST animales - réduction du risque de transmission par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.)	717
Estérase (C1-) - dosage de l'inhibiteur humain (2.7.34.)	326
Estérase (inhibiteur humain de C1-)	3157
Esters - indice (2.5.2.)	181
Esters éthyliques 60 d'acides oméga-3	3653
Esters étrangers dans les huiles essentielles (2.8.6.)	332

Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique (2.9.38.)	424
Estradiol (benzoate d')	2749
Estradiol hémihydraté	2751
Estradiol (valérat d')	2752
Estriol	2754
Estrogènes conjugués	2756
Étacrylique (acide)	2759
Étain colloïdal (solution injectable d'), et de technétium (^{99m} Tc)	1350
Étain (pyrophosphate d') (solution injectable de) et de technétium (^{99m} Tc)	1362
Étalons de référence (5.12.)	833
Étamsylate	2760
Étanercept	2761
Éthacridine (lactate d') monohydraté	2766
Éthambutol (chlorhydrate d')	2767
Éthanol - teneur (2.9.10.)	368
Éthanol à 96 pour cent	2769
Éthanol anhydre	2771
Éther	2773
Éther anesthésique	2773
Éthinylestradiol	2774
Éthionamide	2776
Éthosuximide	2777
Éthylcellulose	2779
Éthyle (acétate d')	2780
Éthyle (oléate d')	2781
Éthyle (parahydroxybenzoate d')	2781
Éthyle (parahydroxybenzoate d') sodique	2783
Éthylénediamine	2784
Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées (2.4.30.)	176
Éthylèneglycol (monopalmitostéarate d')	2785
Éthylèneglycol (monostéarate d')	2785
Éthylhexanoïque (acide), 2- (2.4.28.)	173
Éthylmorphine (chlorhydrate d')	2786
Éthylparabène	2781
Éthylparabène sodique	2783
Etidronate disodique	2787
Etifénine-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d')	1351
Etilefrine (chlorhydrate d')	2788
Étodolac	2789
Étofénamate	2791
Étomideate	2793
Etoposide	2794
Eucalyptus (feuille d')	1540
Eucalyptus (huile essentielle d')	1541
Eucommia (écorce d')	1542
Eugénol	2797
Évaluation aérodynamique des particules fines dans les préparations pour inhalation (2.9.18.)	376
Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérum vétérinaires (5.2.7.)	716
Évaluation de l'innocuité de chaque lot d'immunosérum pour usage vétérinaire (5.2.9.)	731
Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérum vétérinaires (5.2.6.)	713
Évérolimus	2799
Evodia (fruit d')	1544
Examen microscopique des drogues végétales (2.8.23.)	344
Examétazime-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d')	1353
Excipients, caractéristiques liées à la fonctionnalités des (5.15.)	855
Exclusion - chromatographie (2.2.30.)	55
Exémostane	10.1-4681
Extrait aqueux sec de valériane	1792
Extrait de palmier de Floride	1682
Extrait de sabal	1682
Extrait fluide de matricaire	1629
Extrait fluide quantifié de feuille et fleur d'aubépine	1448
Extrait fluide titré de quinquina	1729
Extrait fluide titré d'ipécacuanha	1590
Extrait hydroalcoolique sec de valériane	1793
Extrait mou titré de piment de Cayenne	1696
Extrait sec de feuille d'artichaut	1439
Extrait sec de feuille de boldo	1472
Extrait sec de feuille de mélisse	1641
Extrait sec de feuille de menthe poivrée	1644
Extrait sec de feuille d'olivier	1664
Extrait sec de feuille et fleur d'aubépine	1449
Extrait sec de fruit de gattilier	1559
Extrait sec de ginseng	1571
Extrait sec de passiflore	1688
Extrait sec de réglisse pour aromatisation	1731
Extrait sec d'écorce de saule	1753
Extrait sec d'harpagophytum	1582
Extrait sec purifié et titré de chardon marie	1501
Extrait sec purifié et titré de fruit frais de myrtille	1655
Extrait sec quantifié de millepertuis	1649
Extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo	1565
Extrait sec titré d'aloe	1416
Extrait sec titré de bordaine	1478
Extrait sec titré de cascara	1496
Extrait sec titré de feuille de belladone	1461
Extrait sec titré de feuille de séné	1760
Extrait sec titré de marron d'Inde	1623
Extrait sec titré d'opium	1667
Extraits - perte à la dessication (2.8.17.)	338
Extraits - résidu sec (2.8.16.)	338
Extraits de drogues végétales	936
Extraits de drogues végétales - Monographies (chapitre informatif) (5.23.)	911
Extraits fluides	938
Extraits mous	938
Extraits secs	939
Extraits utilisés dans la préparation des médicaments à base de plantes pour usage oral - contrôle microbiologique des médicaments et des (2.6.31.)	258
Extraits utilisés dans la préparation des médicaments à base de plantes pour usage oral - qualité microbiologique des médicaments et des (5.1.8.)	690

F

Facteur II de coagulation humain - dosage (2.7.18.)	312
Facteur IX de coagulation humain	2815
Facteur IX de coagulation humain - dosage (2.7.11.)	304
Facteur IX de coagulation humain (ADNr), poudre pour solution injectable de	2816
Facteur IX de coagulation humain (ADNr), solution concentrée de	2819
Facteur VII de coagulation humain	2807
Facteur VII de coagulation humain - dosage (2.7.10.)	303
Facteur VIIa de coagulation humain (ADNr), solution concentrée de	2808
Facteur VIII de coagulation humain	2813
Facteur VIII de coagulation humain - dosage (2.7.4.)	290
Facteur VIII de coagulation humain (ADNr)	2814
Facteur Willebrand humain	2826
Facteur Willebrand humain - dosage (2.7.21.)	315
Facteur X de coagulation humain - dosage (2.7.19.)	313
Facteur XI de coagulation humain	2825
Facteur XI de coagulation humain - dosage (2.7.22.)	316
Facteurs de coagulation - dosage de l'héparine (2.7.12.)	305
Facteurs de coagulation activés (2.6.22.)	241
Famotidine	2827
Fébantel pour usage vétérinaire	2829
Felbinac	2830
Félodipine	2831
Félypressine	2832
Fenbendazole pour usage vétérinaire	2833
Fenbufène	2834
Fénofibrate	2836
Fénötérol (bromhydrate de)	2837

Fenouil amer (fruit de)	1546
Fenouil amer (fruit de), huile essentielle de	1547
Fenouil amer (parties aériennes de), huile essentielle des..	1548
Fenouil doux (fruit de)	1551
Fentanyl.....	2838
Fentanyl (citrate de)	2840
Fenticonazole (nitrate de).....	2842
Fenugrec.....	1552
Fer (2.4.9.).....	154
Fer pour préparations homéopathiques.....	1843
Fermentation (produits de)	962
Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9.).....	499
Fermetures et récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.)	467
Fermetures et récipients en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.).....	498
Fermetures et tubulures - silicone-élastomère (3.1.9.)	473
Ferrique (chlorure) hexahydraté.....	2843
Ferrum metallicum pour préparations homéopathiques ..	1843
FET (¹⁸ F) (solution injectable de)	1304
Feuille d'artichaut	1438
Feuille d'artichaut (extrait sec de)	1439
Feuille d'aubépine (fleur et).....	1447
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait fluide quantifié de....	1448
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait sec de.....	1449
Feuille de belladone	1460
Feuille de belladone (extrait sec titré de).....	1461
Feuille de belladone (teinture titrée de)	1463
Feuille de boldo.....	1471
Feuille de boldo (extrait sec de)	1472
Feuille de bouleau	1475
Feuille de busserole	1483
Feuille de cassis.....	1497
Feuille de digitale pourprée	1522
Feuille de framboisier.....	10.1-4624
Feuille de frêne.....	1554
Feuille de ginkgo.....	1567
Feuille de guimauve.....	1578
Feuille de lierre	1604
Feuille de maté	1628
Feuille de mauve	1635
Feuille de mélisse	1639
Feuille de mélisse (extrait sec de)	1641
Feuille de menthe poivrée.....	1643
Feuille de menthe poivrée (extrait sec de)	1644
Feuille de renouée des teinturiers	1736
Feuille de sauge officinale	1748
Feuille de sauge trilobée	1750
Feuille de séné (extrait sec titré de)	1760
Feuille de stramoine	1777
Feuille de verveine odorante	1799
Feuille d'eucalyptus	1540
Feuille d'hamamélis	1581
Feuille d'olivier	1663
Feuille d'olivier (extrait sec de)	1664
Feuille d'ortie	1678
Fexofénadine (chlorhydrate de)	2844
Fibrine (colle-), nécessaire de	2478
Fibrinogène humain	2845
Fièvre aphteuse - vaccin inactivé pour ruminants	1161
Fièvre charbonneuse - vaccin pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture).....	1038
Fièvre charbonneuse - vaccin vivant sporulé pour usage vétérinaire.....	1263
Fièvre jaune - vaccin vivant	10.2-4895
Filgrastim (solution concentrée de)	2846
Filgrastim (solution injectable de)	2849
Films orodispersibles	994
Fils chirurgicaux, catgut stérile	1375
Fils chirurgicaux, catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1387
Fils chirurgicaux, fil de lin stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1388
Fils chirurgicaux, fil de polyamide stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1388
Fils chirurgicaux, fil de poly(téréphthalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1389
Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles	1377
Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire.....	1389
Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles	1380
Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques tressés stériles	1382
Fils chirurgicaux pour usage humain : introduction ..	10.1-4619
Fils chirurgicaux, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1390
Filtres de verre fritté	17
Finasteride	2851
Finesse des poudres (2.9.35.)	419
Fingolimod (chlorhydrate de)	2853
Fipronil pour usage vétérinaire	2854
Flavoxate (chlorhydrate de)	2855
Flécaïnide (acétate de)	2856
Fleur d'arnica	1434
Fleur d'aubépine (feuille et)	1447
Fleur d'aubépine (feuille et), extrait fluide quantifié de....	1448
Fleur d'aubépine (feuille et), extrait sec de	1449
Fleur de bouillon blanc	1474
Fleur de camomille romaine	1485
Fleur de carthame	1491
Fleur de lavande	1600
Fleur de Magnolia officinalis	1617
Fleur de matricaire	1630
Fleur de mauve	1636
Fleur de sophora	1772
Fleur de sureau	1780
Fleur de tilleul	1789
Fleur d'oranger amer	1674
Fleur d'oranger amer (huile essentielle de)	1658
Floculation (Lf) des toxines et anatoxines diptériques et tétaniques - indice (titrage de Ramon) (2.7.27.)	320
FLT (¹⁸ F) (solution injectable de)	1282
Flubendazole	2858
Flucloxacilline magnésique octahydratée	2859
Flucloxacilline sodique	2861
Fluconazole	2863
Flucytosine	2864
Fludarabine (phosphate de)	2866
Fludésoxyglucose (¹⁸ F) (solution injectable de)	1293
Fludrocortisone (acétate de)	2868
Flumazénil	2870
Flumazénil (N-[¹¹ C]méthyl), solution injectable de	1296
Fluméquine	2871
Flumétasone (pivalate de)	2872
Flunarizine (dichlorhydrate de)	2874
Flunitrazépam	2875
Flunixin méglumine pour usage vétérinaire	2876
Fluocinolone (acétониде de)	2877
Fluocortolone (pivalate de)	10.1-4685
Fluorescéine	2881
Fluorescéine sodique	2882
Fluorescence-X - spectrométrie (2.2.37.)	71
Fluorimétrie (2.2.21.)	39
Fluorocholine (¹⁸ F) (solution injectable de)	1297
Fluorodésoxythymidine (¹⁸ F) (solution injectable de)	1282
Fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution électrophile (solution injectable de)	1299
Fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution nucléophile (solution injectable de)	1301
Fluoroéthyl-L-tyrosine (¹⁸ F) (solution injectable de)	1304
Fluoromisonidazole (¹⁸ F) (solution injectable de)	1307

Fluorouracile	2883	Fumarate ferreux	2949
Fluorure (¹⁸ F) de sodium, solution injectable de	1331	Fumeterre	1555
Fluorure (¹⁸ F) pour radiomarquage (solution de)	1309	Furonculose - vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, pour salmonidés	1206
Fluorures (2.4.5.)	150	Furosémide	2950
Fluoxétine (chlorhydrate de)	2885	Fusidique (acide)	2952
Flupentixol (dichlorhydrate de)	2887	Fusion instantanée (2.2.16.)	35
Fluphénazine (décanoate de)	10.1 -4687		
Fluphénazine (dichlorhydrate de)	2891		
Fluphénazine (énaninate de)	10.1 -4688		
Flurazépam (monochlorhydrate de)	2894		
Flurbiprofène	2895	G	
Fluspirilène	2896	Gabapentine	2959
Flutamide	2898	Gadobutrol monohydraté	2960
Fluticasone (propionate de)	2899	Gadodiamide hydraté	2962
Flutrimazole	2901	Gaïacol	2964
Fluvastatine sodique	2902	Galactomannane du guar	3045
Fluvoxamine (maléate de)	2904	Galactose	2966
FMISO (¹⁸ F) (solution injectable de)	1307	Galantamine (bromhydrate de)	2967
Focalisation isoélectrique (2.2.54.)	103	Gallium (⁶⁷ Ga) (citrate de), solution injectable de	1310
Foie de morue d'élevage (huile de)	2906	Gallium (⁶⁸ Ga) (chlorure de) pour radiomarquage, solution de	1310
Foie de morue (huile de) (type A)	2910	Gallium (⁶⁸ Ga) édotréotide (solution injectable de)	1312
Foie de morue (huile de) (type B)	2914	Gallium(⁶⁸ Ga) DOTATOC (solution injectable de)	1312
Foliole de séné	10.1 -4630	Gammacyclodextrine	10.1 -4693
Folique (acide) hydraté	2918	Gammadex	10.1 -4693
Follitropine	2920	Ganciclovir	2971
Follitropine (solution concentrée de)	2926	Gangreneux (immunosérum) (<i>Clostridium novyi</i>)	1269
Fonction Fc de l'immunoglobuline - essai (2.7.9.)	302	Gangreneux (immunosérum) (<i>Clostridium perfringens</i>) ..	1270
Fongicide, bactéricide ou levuricide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695	Gangreneux (immunosérum) (<i>Clostridium septicum</i>) ..	1271
Formaldéhyde libre (2.4.18.)	156	Gangreneux (immunosérum) polyvalent	1272
Formaldéhyde (solution de) à 35 pour cent	2932	Gargarisme (solutions pour)	992
Formes pharmaceutiques (glossaire)	979	Gastrodia (rhizome de)	1557
Formes solides - essai de dissolution (2.9.3.)	354	Gattilier (fruit de)	1558
Formes solides - recommandations sur l'essai de dissolution (5.17.1.)	865	Gattilier (fruit de), extrait sec de	1559
Formes solides lipophiles - essai de dissolution (2.9.42.)	436	Gaz - dosage de l'oxygène (2.5.27.)	191
Formique (acide)	2933	Gaz - dosage du dioxyde de carbone (2.5.24.)	189
Formotérol (fumarate de) dihydraté	2934	Gaz - dosage du monoxyde d'azote et du dioxyde d'azote (2.5.26.)	190
Foscarnet sodique hexahydraté	2936	Gaz - dosage du monoxyde de carbone (2.5.25.)	189
Fosfomycine calcique	2937	Gaz - dosage du protoxyde d'azote (2.5.35.)	197
Fosfomycine sodique	2938	Gaz - teneur en eau (2.5.28.)	191
Fosfomycine trométamol	2940	Gaz - tubes détecteurs (2.1.6.)	19
Fosinopril sodique	2941	Gaz pour inhalation (krypton (^{81m} Kr))	1320
Fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour produits allergènes	2944	Géfitinib	2973
Framboisier (feuille de)	10.1 -4624	Gel de phosphate d'aluminium	1936
Framycétine (sulfate de)	2945	Gélatine	2974
Fraxinus chinensis (écorce de)	10.1 -4626	Gels	1016
Frêne (feuille de)	1554	Gels injectables	1006
Friabilité des comprimés non enrobés (2.9.7.)	365	Gélules	980
Friabilité des granulés et des sphéroïdes (2.9.41.)	434	Gemcitabine (chlorhydrate de)	2976
Fructose	2947	Gemfibrozil	2977
Fruit d'amomum	1417	Genièvre	1560
Fruit d'anis	1431	Genièvre (huile essentielle de)	1561
Fruit de fenouil amer	1546	Gentamicine (sulfate de)	2979
Fruit de fenouil amer (huile essentielle de)	1547	Gentiane (racine de)	1562
Fruit de fenouil doux	1551	Gentiane (teinture de)	1563
Fruit de gattilier	1558	Germes de blé (huile de) raffinée	2981
Fruit de gattilier (extrait sec de)	1559	Germes de blé (huile de) vierge	2981
Fruit de jasmin du Cap	1595	Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (5.2.5.)	10.2 -4871
Fruit de lyciet de Barbarie	1610	Gestodène	2982
Fruit de palmier de Floride	1685	Gingembre	1564
Fruit de Polygonum orientale	1718	Gingivales (solutions)	992
Fruit de sabal	1685	Gingivaux (comprimés)	993
Fruit de schisandra de Chine	1754	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de)	1565
Fruit de séné	10.1 -4632	Ginkgo (feuille de)	1567
Fruit d'evodia	1544	Ginseng	1569
Fruit frais de myrtille	1654	Ginseng (extrait sec de)	1571
Fruit frais de myrtille (extrait sec purifié et titré de)	1655	Glibenclamide	2984
Fruit rond d'amomum	1419	Gliclazide	2985
Fruit sec de myrtille	1657	Glimépiride	2987
Fucus	1798	Glipizide	2989
Fulvestrant	2947	Glossaire (formes pharmaceutiques)	979
		Glucagon humain	2991

Gluconate ferreux	2992
Gluconate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1354
Glucosamine (chlorhydrate de)	2993
Glucosamine (sulfate de) - chlorure de potassium	2995
Glucosamine (sulfate de) - chlorure de sodium	2996
Glucose	2997
Glucose liquide	2999
Glucose liquide (nébulisé de)	2999
Glucose monohydraté	3000
Glutamique (acide)	3002
Glutathion	3003
Glycérides hémisynthétiques solides	3005
Glycérides hémisynthétiques solides avec additifs	3006
Glycérol	3008
Glycérol à 85 pour cent	3009
Glycérol (dibéhenate de)	3010
Glycérol (distéarate de)	3011
Glycérol formal	3012
Glycérol (monocaprylate de)	3013
Glycérol (monocaprylocaprate de)	3014
Glycérol (monolinoléate de)	3015
Glycérol (mono-oléate de)	3016
Glycérol (monostéarate de) 40-55	3017
Glycérol (triacétate de)	4361
Glycéryle (trinitrate de), solution de	3019
Glycine	3020
Glycoprotéines - analyse glycanique (2.2.59.)	120
Glycopyrronium (bromure de)	3022
Glycyrrhizate d'ammonium	1984
Gomme adragante	1572
Gomme arabique	1574
Gomme arabique (dispersion séchée de)	3024
Gomme xanthane	3027
Gommes à mâcher médicamenteuses	985
Gommes à mâcher médicamenteuses - essai de dissolution (2.9.25.)	395
Gommes laques	3026
Gonadoréline (acétate de)	3028
Gonadotrophine chorionique	3029
Gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire	3030
Gonflement - indice (2.8.4.)	332
Goséreline	3031
Goutte - point (2.2.17.)	36
Gouttes buvables	999
Graine de Guarana	1576
Graine de larme de Job	1599
Graine de lin	1608
Graine de psyllium	1724
Graine d'ispaghul	1594
Graine d'ispaghul (tégument de la)	1594
Graisse de laine	3033
Graisse de laine (alcools de)	1910
Graisse de laine hydratée	3037
Graisse de laine hydrogénée	3038
Gramicidine	3039
Grande camomille	1484
Granisétron (chlorhydrate de)	3040
Granulés	986
Granulés à libération modifiée	986
Granulés effervescents	986
Granulés enrobés	986
Granulés et sphéroïdes - friabilité (2.9.41.)	434
Granulés gastrorésistants	987
Granules homéopathiques enrobés	1827
Granules homéopathiques imprégnés	1826
Granules pour préparations homéopathiques	1825
Granulométrique (classification) des poudres par tamisage (2.9.12.)	372
Grippal - vaccin inactivé à virion entier	1086
Grippal - vaccin inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires	1087
Grippal - vaccin inactivé à virion fragmenté	1090
Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface)	1080
Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires)	1081
Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, virosomal)	1084
Grippal - vaccin vivant nasal	10.2-4893
Grippe équine - vaccin inactivé	1163
Grippe porcine - vaccin inactivé	1165
Griséofulvine	3042
Groupes fonctionnels et ions - réactions d'identité (2.3.1.)	141
Guaifénésine	3043
Guanéthidine (monosulfate de)	3045
Guar	1575
Guar (galactomannane du)	3045
Guarana (graine de)	1576
Guimauve (feuille de)	1578
Guimauve (racine de)	1579
H	
Haemophilus type b - vaccin conjugué	1029
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélite (inactivé) - vaccin adsorbé	1067
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et poliomyélite (inactivé) - vaccin adsorbé ...	1052
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélite (inactivé) - vaccin adsorbé	1062
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé	1055
Haemophilus type b et méningococcique groupe C - vaccin conjugué	1094
Halofantrine (chlorhydrate d')	3049
Halopéridol	3050
Halopéridol (décanoate d')	3051
Halothane	3053
Hamamélis (écorce d')	1580
Hamamélis (feuille d')	1581
Harmonisation des pharmacopées (5.8.)	815
Harpagophytum (extrait sec d')	1582
Harpagophytum (racine d')	1582
Haute performance - chromatographie sur couche mince des drogues végétales et préparations à base de drogue végétale (2.8.25.)	346
Hedera helix pour préparations homéopathiques	1844
Hélium	3055
Hémagglutinines anti-A et anti-B - titre (2.6.20.)	235
Hémodiafiltration (solutions concentrées pour hémofiltration et pour)	4121
Hémodiafiltration (solutions pour hémofiltration et pour)	4129
Hémodialyse (eau pour dilution des solutions concentrées pour)	4120
Hémodialyse (solutions concentrées pour)	4126
Hémodialyse (solutions pour)	4126
Hémofiltration (solutions concentrées pour) et pour hémodiafiltration	4121
Hémofiltration (solutions pour) et pour hémodiafiltration	4129
Héparine - dosage dans les facteurs de coagulation (2.7.12.)	305
Héparine - titrage (2.7.5.)	291
Héparine calcique	3056
Héparine sodique	3058
Héparines de basse masse moléculaire	3060
Hépatite A - titrage de l'activité du vaccin (2.7.14.)	307
Hépatite A - vaccin inactivé adsorbé	1039
Hépatite A - vaccin inactivé, virosomal	1043
Hépatite A (immunoglobuline humaine de l')	3133
Hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique polyosidique - vaccin	1041

Hépatite A (inactivé) et hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1042
Hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité du vaccin (2.7.15.)	309
Hépatite B (ADNr) - vaccin.....	1046
Hépatite B (ADNr), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé.....	1073
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique, coquelucheur (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique et coquelucheur (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé	1057
Hépatite B (ADNr) et hépatite A (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1042
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l')	3134
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l') pour administration par voie intraveineuse	3134
Hépatite C - recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides nucléiques pour la détection de l'ARN du virus VHC dans les mélanges de plasma	236
Hépatite virale du canard, type I - vaccin vivant.....	10.2-4950
Heptaminol (chlorhydrate d')	3063
Herpèsvirus équin - vaccin inactivé	1198
Hexamidine (diisétonate d').....	3064
Hexétidine	3065
Hexosamines dans les vaccins polyosidiques (2.5.20.).....	187
Hexylrésorcinol.....	3066
Histamine (2.6.10.)	215
Histamine (dichlorhydrate d')	3068
Histaminum pour préparations homéopathiques	1845
Histidine	3069
Histidine (chlorhydrate d') monohydraté.....	3070
Homatropine (bromhydrate d')	3071
Homatropine (méthylbromure d').....	3073
Homéopathiques (granules enrobés)	1827
Homéopathiques (granules imprénés)	1826
Homéopathiques (préparations)	1807
Homéopathiques (préparations), Adonis vernalis pour	10.1-4639
Homéopathiques (préparations), Agaricus bulbosus pour	1827
Homéopathiques (préparations), Allium sativum pour	1829
Homéopathiques (préparations), ammonium carbonicum pour	1830
Homéopathiques (préparations), Anacardium orientale pour	1831
Homéopathiques (préparations), Apis mellifica pour.....	1832
Homéopathiques (préparations), arsenicum album pour..	1833
Homéopathiques (préparations), aurum muriaticum natronatum pour	1833
Homéopathiques (préparations), baryta muriatica pour ..	1834
Homéopathiques (préparations), belladonna pour	1834
Homéopathiques (préparations), cadmium sulfuricum pour	1836
Homéopathiques (préparations), calcarea fluorica pour ...	1836
Homéopathiques (préparations), calcarea iodata pour....	1837
Homéopathiques (préparations), Coccus indicus pour..	1837
Homéopathiques (préparations), Crocus sativus pour ..	1839
Homéopathiques (préparations), cuprum aceticum pour..	1840
Homéopathiques (préparations), cuprum metallicum pour	1841
Homéopathiques (préparations), Digitalis purpurea pour	1842
Homéopathiques (préparations), drogues végétales pour..	1808
Homéopathiques (préparations), ferrum metallicum pour	1843
Homéopathiques (préparations), granules pour.....	1825
Homéopathiques (préparations), Hedera helix pour	1844
Homéopathiques (préparations), histaminum pour	1845
Homéopathiques (préparations), Hydrastis canadensis pour	1846
Homéopathiques (préparations), Hyoscyamus niger pour	1847
Homéopathiques (préparations), Hypericum perforatum pour	1848
Homéopathiques (préparations), Ignatia amara pour	1849
Homéopathiques (préparations), kalium bichromicum pour	1851
Homéopathiques (préparations), magnesia fluorata pour	10.1-4640
Homéopathiques (préparations), magnesia phosphorica pour	1852
Homéopathiques (préparations), Nux-vomica pour.....	1852
Homéopathiques (préparations), pétrole pour	1855
Homéopathiques (préparations), picricum acidum pour..	1855
Homéopathiques (préparations), sélénium pour.....	1856
Homéopathiques (préparations), staphysagria pour.....	1856
Homéopathiques (préparations), succinicum acidum pour	1859
Homéopathiques (préparations), sulfur pour	1859
Homéopathiques (préparations), teintures mères pour....	1809
Homéopathiques (préparations), Urtica dioica pour.....	1860
Homéopathiques (souches) - méthodes de préparation et déconcentration	1810
Houblon (cône de)	1584
Houttuynia (partie aérienne d')	1585
Huile d'amande raffinée	1945
Huile d'amande vierge	1946
Huile d'arachide hydrogénée	2016
Huile d'arachide raffinée	2017
Huile de bourrache raffinée	2151
Huile de carthame raffinée	2264
Huile de coco raffinée	2458
Huile de colza raffinée	2480
Huile de coton hydrogénée	2496
Huile de foie de morue d'élevage	2906
Huile de foie de morue (type A)	2910
Huile de foie de morue (type B)	2914
Huile de germes de blé raffinée	2981
Huile de germes de blé vierge	2981
Huile de lin vierge	3321
Huile de maïs raffinée	10.1-4719
Huile de poisson riche en acides oméga-3	3833
Huile de ricin hydrogénée	10.1-4758
Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée	3370
Huile de ricin polyoxyéthylénée	3371
Huile de ricin raffinée	3982
Huile de ricin vierge	3983
Huile de saumon d'élevage	4038
Huile de sésame raffinée	4055
Huile de silicone utilisée comme lubrifiant (3.1.8.)	473
Huile de soja hydrogénée	4114
Huile de soja raffinée	4114
Huile de tournesol raffinée	4348
Huile d'olive raffinée	3646
Huile d'olive vierge	3647
Huile d'onagre raffinée	3664
Huile essentielle d'anis	1432
Huile essentielle d'aspic	1440
Huile essentielle de badiane	1453
Huile essentielle de cannelier	1488
Huile essentielle de cannelle dite de Ceylan	1490
Huile essentielle de carvi	1493
Huile essentielle de citron	1505
Huile essentielle de citronnelle	1506
Huile essentielle de clou de girofle	1510
Huile essentielle de coriandre	1516
Huile essentielle de feuille de cannelier dit de Ceylan	1487
Huile essentielle de fleur d'oranger amer	1658
Huile essentielle de fruit de fenouil amer	1547
Huile essentielle de genièvre	1561
Huile essentielle de lavande	1602
Huile essentielle de mandarine	1620
Huile essentielle de matricaire	1632

Huile essentielle de mélaleuca.....	1637	Hyoscine	4040
Huile essentielle de menthe poivrée	1645	Hyoscine (bromhydrate d')	4042
Huile essentielle de néroli.....	1658	Hyoscine (butylbromure d')	4043
Huile essentielle de niaouli type cinéole	1659	Hyoscyamine (sulfate d')	3107
Huile essentielle de noix muscade	1660	Hyoscyamus niger pour préparations homéopathiques	1847
Huile essentielle de pin de montagne.....	1699	Hypericum perforatum pour préparations homéopathiques	1848
Huile essentielle de pin sylvestre	1700	Hypromellose	3108
Huile essentielle de romarin.....	1740	Hypromellose (phtalate d')	3111
Huile essentielle de sauge d'Espagne	1747		
Huile essentielle de sauge clarée.....	1749		
Huile essentielle de térbenthine	1783		
Huile essentielle de thym type thymol	1788		
Huile essentielle des parties aériennes de fenouil amer....	1548		
Huile essentielle d'eucalyptus.....	1541		
Huile essentielle d'orange douce	1672		
Huile essentielle partiellement démentholée de Mentha arvensis	1642		
Huiles essentielles	940	Ibuprofène	3115
Huiles essentielles - dosage du 1,8-cinéole (2.8.11.)	333	ICH (5.8.)	815
Huiles essentielles - odeur et saveur (2.8.8.)	332	Ichtammol.....	3117
Huiles essentielles - recherche de l'eau (2.8.5.)	332	Identification (2.3.)	141
Huiles essentielles - recherche des esters étrangers (2.8.6.) ..	332	Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.3.2.)	144
Huiles essentielles - recherche des huiles grasses et huiles essentielles résinifiées (2.8.7.)	332	Identification des peptides par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64.)	129
Huiles essentielles - résidu d'évaporation (2.8.9.)	332	Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (2.3.3.)	145
Huiles essentielles - solubilité dans l'alcool (2.8.10.)	333	Identification et contrôle des solvants résiduels (2.4.24.)	10.1-4599
Huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12.) ..	334	Idoxuridine	3118
Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.4.21.)	160	Ifosfamide	3119
Huiles grasses - huiles étrangères par chromatographie sur couche mince (2.4.21.)	160	Ignatia amara pour préparations homéopathiques	1849
Huiles grasses - identification par chromatographie sur couche mince (2.3.2.)	144	Imagerie chimique (5.24.)	915
Huiles grasses - impuretés à réaction alcaline (2.4.19.) ..	156	Imatinib (mésilate d')	3121
Huiles grasses - stérols (2.4.23.)	162	Imidaclopride pour usage vétérinaire	3123
Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielles (2.8.7.)	332	Imipénem monohydraté	3125
Huiles grasses végétales	941	Imipramine (chlorhydrate d')	3126
Huiles riches en acides oméga-3 - composition en acides gras (2.4.29.)	174	Immunochimiques - méthodes (2.7.1.)	283
Huiles riches en acides oméga-3 - teneur en cholestérol total (2.4.32.)	177	Immunoglobuline - activité anticomplémentaire (2.6.17.) ..	232
Huiles végétales hydrogénées - nickel (2.4.31.)	176	Immunoglobuline - essai de la fonction Fc (2.7.9.)	302
Hyaluronidase	3074	Immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain	3127
Hydralazine (chlorhydrate d')	3075	Immunoglobuline humaine - recherche des anticorps anti-D (2.6.26.)	248
Hydrastis	1586	Immunoglobuline humaine anti-D	3131
Hydrastis canadensis pour préparations homéopathiques	1846	Immunoglobuline humaine anti-D - dosage (2.7.13.) ..	305
Hydrochlorothiazide	3076	Immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse	3132
Hydrocodone (hydrogénotartrate d') 2,5-hydraté	3078	Immunoglobuline humaine de la varicelle	3132
Hydrocortisone	3080	Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse	3133
Hydrocortisone (acétate d')	3083	Immunoglobuline humaine de l'hépatite A	3133
Hydrocortisone (hydrogénosuccinate d')	3085	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B	3134
Hydrocotyle	1588	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse	3134
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 3 pour cent	3087	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intramusculaire	3135
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 30 pour cent	3087	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse	3137
Hydromorphone (chlorhydrate d')	3088	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée	3139
Hydroxocobalamine (acétate d')	3089	Immunoglobuline humaine rabique	3141
Hydroxocobalamine (chlorure d')	3091	Immunoglobuline humaine rougeoleuse	3142
Hydroxocobalamine (sulfate d')	3092	Immunoglobuline humaine rubéoleuse	3143
Hydroxycarbamide	3093	Immunoglobuline humaine tétanique	3143
Hydroxychloroquine (sulfate d')	3094	Immunonéphéломétrie pour le dosage des composants de vaccins (2.7.35.)	327
Hydroxyéthylcellulose	3095	Immunosérum antivenimeux de vipère européenne	1267
Hydroxyéthyle (salicylate d')	3098	Immunosérum botulinique	1267
Hydroxyéthylméthylcellulose	3466	Immunosérum diptérique	1268
Hydroxy - indice (2.5.3.)	181	Immunosérum gangreneux (<i>Clostridium novyi</i>)	1269
Hydroxypropylbétadex.....	3099	Immunosérum gangreneux (<i>Clostridium perfringens</i>)	1270
Hydroxypropylcellulose	3101	Immunosérum gangreneux (<i>Clostridium septicum</i>)	1271
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	3103	Immunosérum gangreneux polyvalent	1272
Hydroxypropylméthylcellulose	3108	Immunosérum tétanique pour usage humain	1272
Hydroxypropylméthylcellulose (phtalate d')	3111	Immunosérum tétanique pour usage vétérinaire	1277
Hydroxyzine (chlorhydrate d')	3105	Immunosérum d'origine animale pour usage humain	943
Hymécromone.....	3106	Immunoséums et vaccins - dosage du phénol (2.5.15.)	186

Immunosérum et vaccins vétérinaires - évaluation de l'efficacité (5.2.7.)	716
Immunosérum et vaccins vétérinaires - évaluation de l'innocuité (5.2.6.)	713
Immunosérum pour usage vétérinaire - évaluation de l'innocuité de chaque lot (5.2.9.)	731
Immunosérum pour usage vétérinaire	10.2-4881
Implants	1006
Impuretés - contrôle dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.)	823
Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses (2.4.19.)	156
Impuretés élémentaires - dosage (2.4.20.)	156
Impuretés élémentaires (5.20.)	881
Indapamide	3145
Indicateurs - pH approximatif des solutions (2.2.4.)	27
Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles (5.1.2.)	672
Indications sur l'application de l'essai de stérilité (5.1.9.)	691
Indice d'acide (2.5.1.)	181
Indice d'amertume (2.8.15.)	337
Indice d'anisidine (2.5.36.)	197
Indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines diptériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.)	320
Indice de gonflement (2.8.4.)	332
Indice de mousse (2.8.24.)	345
Indice de peroxyde (2.5.5.)	182
Indice de réfraction (2.2.6.)	28
Indice de saponification (2.5.6.)	183
Indice d'esters (2.5.2.)	181
Indice d'hydroxyle (2.5.3.)	181
Indice d'iode (2.5.4.)	181
Indice stomatique et stomates (2.8.3.)	331
Indinavir (sulfate d')	3147
Indium (¹¹¹ In) (chlorure d'), solution de	1314
Indium (¹¹¹ In) (pentétate d'), solution injectable de	1315
Indométracine	3149
Infliximab (solution concentrée d')	3151
Infrarouge - spectrophotométrie d'absorption (2.2.24.)	43
Infrarouge (proche) - spectroscopie (2.2.40.)	77
Inhalation (préparations pour)	1006
Inhalation (préparations pour) : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.)	376
Inhibiteur d'α-1-protéinase humain	3158
Inhibiteur d'α-1-protéinase humain - dosage (2.7.32.)	326
Inhibiteur de C1-estérase humain	3157
Inhibiteur de C1-estérase humain - dosage (2.7.34.)	326
Inhibiteur de plasmine humain - dosage (2.7.25.)	320
Innocuité de chaque lot d'immunosérum pour usage vétérinaire - évaluation (5.2.9.)	731
Innocuité des vaccins et immunosérum vétérinaires - évaluation (5.2.6.)	713
Inositol, <i>myo</i> -	3159
Insaponifiable (2.5.7.)	183
Inserts ophtalmiques	1003
Insuline asparte	3160
Insuline biphasique (préparation injectable d')	3162
Insuline glargin	3165
Insuline humaine	3167
Insuline lispro	3171
Insuline porcine	3173
Insuline (préparations injectables d')	10.1-4697
Insuline soluble (préparation injectable d')	3178
Insuline-isophane biphasique (préparation injectable d')	3170
Insuline-isophane (préparation injectable d')	3170
Insuline-zinc amorphe (suspension injectable d')	3178
Insuline-zinc cristalline (suspension injectable d')	3179
Insuline-zinc (suspension injectable d')	3179
Interactions eau-solide : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.)	428
Interféron alfa-2 (solution concentrée d')	3180
Interféron bêta-1a (solution concentrée d')	3183
Interféron gamma-1b (solution concentrée d')	3185
Interférons - titrage (5.6.)	799
Intervalle de distillation (2.2.11.)	33
Intramammaires (préparations) pour usage vétérinaire	994
Intraruminaux (systèmes de libération)	1020
Intra-utérines (capsules)	995
Intra-utérines (mousses)	995
Intra-utérines (préparations pour usage vétérinaire)	995
Intra-utérines (préparations semi-solides)	995
Intra-utérines (solutions) à diluer	995
Intra-utérines (solutions, émulsions et suspensions)	995
Intra-utérins (bâtons)	995
Intra-utérins (comprimés)	995
Iobenguane (¹²³ I) (solution injectable d')	1316
Iobenguane (¹³¹ I) (solution injectable d') à usage diagnostique	1317
Iobenguane (¹³¹ I) (solution injectable d') à usage thérapeutique	1317
Iobenguane (sulfate d') pour préparations radiopharmaceutiques	1318
Iode	3189
Iode - indice (2.5.4.)	181
Iodixanol	3189
Iodohippurate (¹²³ I) de sodium (solution injectable d')	1332
Iodohippurate (¹³¹ I) de sodium (solution injectable d')	1333
Iodohippurate de sodium dihydraté pour préparations radiopharmaceutiques	1333
Iodométhylnorcholestérol (¹³¹ I) (solution injectable d')	1319
Iodure (¹²³ I) de sodium pour radiomarquage (solution d')	1334
Iodure (¹²³ I) de sodium (solution injectable d')	1335
Iodure (¹³¹ I) de sodium (capsules d') à usage diagnostique	1336
Iodure (¹³¹ I) de sodium (capsules d') à usage thérapeutique	1337
Iodure (¹³¹ I) de sodium pour radiomarquage (solution d')	1338
Iodure (¹³¹ I) de sodium (solution d')	1339
Iohexol	3192
Ions et groupes fonctionnels - réactions d'identité (2.3.1..)	141
Iopamidol	3196
Iopanoïque (acide)	3198
Iopromide	3199
Iotrolane	3202
Ioxaglique (acide)	3205
Ipécacuanha (extrait fluide titré d')	1590
Ipécacuanha (poudre titrée d')	1590
Ipécacuanha (racine d')	1592
Ipécacuanha (teinture titrée d')	1593
Ipratropium (bromure d')	3207
Irbésartan	3208
Irinotécan (chlorhydrate d') trihydraté	10.1-4699
Irrigation (préparations pour)	1012
Isoconazole	3212
Isoconazole (nitrate d')	3213
Isoélectrique - focalisation (2.2.54.)	103
Isoflurane	3214
Isoleucine	3216
Isomalt	3217
Isoniazide	3219
Isoprénaline (chlorhydrate d')	10.1-4702
Isoprénaline (sulfate d')	3221
Isopropyle (isostéarate d')	3222
Isopropyle (myristate d')	3222
Isopropyle (palmitate d')	3223
Isopropylque (alcool)	3224
Isosorbide (dinitrate d') dilué	10.1-4703
Isosorbide (mononitrate d') dilué	10.1-4704
Isothermes de sorption-désorption - détermination des interactions eau-solide (2.9.39.)	428
Isotrétinoïne	3229
Ioxsuprine (chlorhydrate d')	3230
Ispaghul (graine d')	1594
Ispaghul (graine d'), tégument de la	1594

Isradipine	3231
Itraconazole	3233
Ivermectine	3235
J	
Jasmin du Cap (fruit de)	1595
Josamycine	3241
Josamycine (propionate de)	3243
Jusquiaime noire pour préparations homéopathiques	1847
K	
Kalium bichromicum pour préparations homéopathiques	1851
Kanamycine (monosulfate de)	3249
Kanamycine (sulfate acide de)	3250
Kaolin lourd	3251
Karkadé	1597
Kétamine (chlorhydrate de)	3251
Kétoconazole	3252
Kétoprofène	3254
Kétorolac trométamol	3256
Kétotifène (hydrogénofumarate de)	3257
Kola	1598
Krypton (^{81m} Kr) (gaz pour inhalation)	1320
L	
Labétalol (chlorhydrate de)	3263
Lacosamide	3265
Lacosamide (comprimés de)	3266
Lacosamide (préparation pour perfusion de)	3268
Lacosamide (solution buvable de)	3269
Lactique (acide)	3270
Lactique (acide), (S)-	3271
Lactitol monohydraté	3272
Lactobionique (acide)	3273
Lactose	3274
Lactose monohydraté	3276
Lactulose	3277
Lactulose liquide	3279
Lamivudine	3281
Lamotrigine	3283
Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses (2.1.3.)	17
Lansoprazole	3285
Larme de Job (graine de)	1599
Laryngotrachéite infectieuse aviaire - vaccin vivant ..	10.2-4924
Lauriques (macrogolgycérides)	3364
Lauromacrogol 400	3286
Lavande (fleur de)	1600
Lavande (huile essentielle de)	1602
Léflunomide	3289
Leptospirose bovine - vaccin inactivé	1167
Leptospirose canine - vaccin inactivé	1169
Létrozole	3290
Leucine	3291
Leucose féline - vaccin inactivé	1170
Leuproréline	3293
Lévamisole (chlorhydrate de)	3294
Lévamisole pour usage vétérinaire	3296
Lévétiracétam	3297
Lévocabastine (chlorhydrate de)	3299
Lévacarnitine	10.1-4709
Lévodopa	3302
Lévodropopizine	3304
Lévofoxacine hémihydratée	3305
Lévofolinate de calcium hydraté	2219
Lévomenthol	3307
Lévomépromazine (chlorhydrate de)	3308
Lévomépromazine (maléate de)	3309
Lévométhadone (chlorhydrate de)	3310
Lévonorgestrel	10.1-4710
Lévothyroxine sodique	3315
Leuricide, bactéricide ou fongicide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695
Lichen d'Islande	1603
Lidocaïne	3317
Lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté	3318
Lierre (feuille de)	1604
Lierre grimpant pour préparations homéopathiques	1844
Ligusticum chuanxiong (rhizome de)	1605
Ligusticum (racine et rhizome de)	1607
Limpidité et degré d'opalescence des liquides (2.2.1.)	23
Lin (graine de)	1608
Lin (huile de) vierge	3321
Lincomycine (chlorhydrate de)	3320
Linoléiques (macrogolgycérides)	3366
Liothyrone sodique	3322
Lipide A 3-O-désacyl-4'-monophosphorylé	3323
Liquide - chromatographie (2.2.29.)	54
Liquides - degré de coloration (2.2.2.)	24
Liquides - limpide et degré d'opalescence (2.2.1)	23
Liquides (préparations) pour application cutanée	997
Liquides (préparations) pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale	992
Liquides (préparations) pour usage oral	997
Liquides (préparations vétérinaires) pour application cutanée	1018
Lisinopril dihydraté	10.1-4713
Lithium (carbonate de)	3327
Lithium (citrate de)	3327
Livèche (racine de)	1609
L-Méthionine (^{[11]C} méthyl), solution injectable de	1323
Lobéline (chlorhydrate de)	3328
Lomustine	3329
Lopéramide (chlorhydrate de)	3330
Lopéramide (oxyde de) monohydraté	3332
Lopinavir	3333
Loratadine	3337
Lorazépam	3339
Losartan potassique	3340
Lovastatine	3343
Lufénuron pour usage vétérinaire	3344
Lutécium (¹⁷⁷ Lu) pour radiomarquage, solution de	1321
Lyciet de Barbarie (fruit de)	1610
Lycopus lucidus (partie aérienne de)	1611
Lymécycline	3346
Lynestrénol	3348
Lyophilisats oraux	984
Lysine (acétate de)	3349
Lysine (chlorhydrate de)	3350
M	
Macrogol - poly(alcool vinylique), copolymère greffé	2490
Macrogol 15 (hydroxystéarate de)	3355
Macrogol 20 glycérol (monostéarate de)	3371
Macrogol 30 (dipolyhydroxystéarate de)	3355
Macrogol 40 sorbitol (heptaoléate de)	3362
Macrogol 6 glycérol (caprylocaprate de)	3369
Macrogol (éther céstostéarylque de)	3356
Macrogol (éther isotridécylique de)	3357
Macrogol (éther laurique de)	3358
Macrogol (éther oléique de)	3360
Macrogol (éther stéarylque de)	3360
Macrogol (oléate de)	3361
Macrogol (stéarate de)	3363
Macrogolgycérides caprylocapriques	3363
Macrogolgycérides lauriques	3364
Macrogolgycérides linoléiques	3366
Macrogolgycérides oléiques	3367
Macrogolgycérides stéariques	3368
Macrogolgycérol (cocoates de)	3369
Macrogolgycérol (hydroxystéarate de)	3370
Macrogolgycérol (ricinoléate de)	3371
Macrogols	3372

Macrogols de masse moléculaire élevée.....	3374
Macrosalb-technétium (^{99m} Tc) (suspension injectable de).....	1355
Magaldrate.....	3375
Magnesia fluorata pour préparations homéopathiques	10.1-4640
Magnesia phosphorica pour préparations homéopathiques	1852
Magnésium (2.4.6.).....	151
Magnésium (acétate de) tétrahydraté.....	3376
Magnésium (aluminométasilicate de).....	3377
Magnésium (aspartate de) dihydraté.....	3378
Magnésium (carbonate de) léger	3380
Magnésium (carbonate de) lourd	3381
Magnésium (chlorure de) 4,5-hydraté	3382
Magnésium (chlorure de) hexahydraté.....	3382
Magnésium (citrate de).....	3383
Magnésium (citrate de) dodécahydraté	3384
Magnésium (citrate de) nonahydraté.....	3384
Magnésium et métaux alcalino-terreux (2.4.7.).....	151
Magnésium (gluconate de).....	3385
Magnésium (glycérophosphate de).....	3386
Magnésium (hydroxyde de).....	3386
Magnésium (lactate de) dihydraté.....	3387
Magnésium (oxyde de) léger	3388
Magnésium (oxyde de) lourd	3388
Magnésium (peroxyde de).....	3389
Magnésium (pidolate de).....	3390
Magnésium (silicate de) et d'aluminium	1938
Magnésium (stéarate de).....	3391
Magnésium (sulfate de) heptahydraté.....	3394
Magnésium (trisilicate de).....	3394
Magnolia biondii (bouton floral de).....	1613
Magnolia officinalis (écorce de).....	1615
Magnolia officinalis (fleur de).....	1617
Maïs (amidon de)	1951
Maïs (huile de) raffinée	10.1-4719
Maladie d'Aujeszky - vaccin inactivé pour le porc	10.2-4904
Maladie d'Aujeszky - vaccin vivant pour le porc pour administration parentérale	10.2-4926
Maladie de Carré - vaccin vivant pour le chien	10.2-4928
Maladie de Carré - vaccin vivant pour mustélidés	10.2-4929
Maladie de Marek - vaccin vivant.....	10.2-4930
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin inactivé.....	10.2-4909
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin vivant	10.2-4940
Maladie des oeufs hardés - vaccin inactivé.....	10.2-4905
Maladie entérique de la bouche rouge pour la truite arc-en-ciel - vaccin inactivé	1175
Maladie hémorragique du lapin - vaccin inactivé	10.2-4907
Malathion.....	3396
Maléique (acide)	3397
Malique (acide)	3397
Maltitol.....	3398
Maltitol liquide.....	3400
Maltodextrine.....	3401
Mandarine (épicarpe et mésocarpe de)	1619
Mandarine (huile essentielle de)	1620
Manganèse (gluconate de)	3401
Manganèse (glycérophosphate de) hydraté	3402
Manganèse (sulfate de) monohydraté	3403
Mannheimiose bovine - vaccin inactivé	1177
Mannheimiose des moutons - vaccin inactivé	1178
Mannitol	3403
Maprotiline (chlorhydrate de).....	3405
Marbofloxacine pour usage vétérinaire.....	3407
Marek (maladie) - vaccin vivant	10.2-4930
Marron d'Inde	1621
Marron d'Inde (extrait sec titré de)	1623
Marrube blanc (parties aériennes fleuries de)	1624
Masse - spectrométrie (2.2.43.).....	84
Masse moléculaire des dextrans - distribution (2.2.39.)	75
Masse (uniformité de) de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.)	403
Masse (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.5.) ..	364
Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz (2.9.23.)	394
Masse volumique d'un solide (2.2.42.)	83
Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (2.9.34.)	416
Massette (pollen de)	1626
Mastic	1627
Maté (feuille de)	1628
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes pharmaceutiques solides pour administration par voie orale (3.1.11.)	477
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.)	475
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.3.2.)	505
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.)	482
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins (3.3.3.)	509
Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.3.1.)	505
Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients (3.1.) ..	459
Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique (5.2.12.)	733
Matricaire (extrait fluide de)	1629
Matricaire (fleur de)	1630
Matricaire (huile essentielle de)	1632
Mauve (feuille de)	1635
Mauve (fleur de)	1636
Mébendazole	3408
Mébévérine (chlorhydrate de)	3410
Mébrofénine - technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	10.1-4615
Méclozine (dichlorhydrate de)	3411
Médecine traditionnelle chinoise (noms des drogues végétales utilisées en) (5.2.2.)	10.1-4611
Médicaments à base de cellules et médicaments de thérapie génique - Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production (5.2.12.)	733
Médicaments de transfert génétique pour usage humain (5.14)	839
Médicaments immunologiques vétérinaires - gestion des agents étrangers (5.2.5.)	10.2-4871
Médronate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1357
Médronique (acide) pour préparations radiopharmaceutiques	1322
Médroxyprogesterone (acétate de)	3413
Méfénamic (acide)	3415
Méfloquine (chlorhydrate de)	3416
Mégestrol (acétate de)	3418
Méglumine	3420
Mélaleuca (huile essentielle de)	1637
Mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation ..	3828
Meldonium dihydraté	3421
Mélilot	1638
Mélisse (feuille de)	1639
Mélisse (feuille de), extrait sec de	1641
Méloxicam	3422
Melphalan	3424
Ménadione	3426
Méningococcique - vaccin polyosidique	1099
Méningococcique groupe C - vaccin conjugué	1031
Méningococcique groupe C et haemophilus type b - vaccin conjugué	1094

Méningococcique groupes A, C, W135 et Y - vaccin conjugué.....	1097	Méthylphénobarbital	3468
Mentha arvensis (huile essentielle partiellement démentholée de)	1642	Méthylprednisolone	3469
Menthe poivrée (feuille de)	1643	Méthylprednisolone (acétate de).....	3472
Menthe poivrée (feuille de), extrait sec de	1644	Méthylpyrrolidone, N-	3474
Menthe poivrée (huile essentielle de).....	1645	Méthylrosanilinium (chlorure de)	3477
Menthol racémique	3426	Méthyltestostérone	3478
Ményanthe	1647	Méthylthioninium (chlorure de) hydraté	3479
Mépivacaïne (chlorhydrate de)	3427	Méthyrapabène	3459
Méprobamate	3429	Métixène (chlorhydrate de)	3480
Méypyramine (maléate de).....	3430	Métoclopramide	3481
Mercaptopurine monohydratée	10.1-4719	Métoclopramide (chlorhydrate de) monohydraté	3483
Mercurique (chlorure)	3432	Métolazone	3485
Méropénem trihydraté	3432	Métoprolol (succinate de).....	3486
Mertiatiide-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1358	Métoprolol (tartrate de)	3488
Mésalazine	3434	Métrifonate	3489
Mesna	3437	Métronidazole	3491
Mésocarpe et épicarpe de mandarine	1619	Métronidazole (benzoate de)	3492
Mésocarpe et épicarpe d'orange amère	1671	Mexilétine (chlorhydrate de).....	3493
Mestérolone	3438	Miansérine (chlorhydrate de)	3495
Mestranol	3439	Miconazole	3496
Mesure de la consistance par pénétrometrie (2.9.9.)	366	Miconazole (nitrate de).....	3498
Mesure et détection de la radioactivité (2.2.66.).....	130	Microbiologie - textes généraux (5.1.)	669
Métacrésol.....	3440	Microbiologique (contrôle) des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258
Métamizole sodique monohydraté	3442	Microbiologique (qualité) - méthodes alternatives (5.1.6.)..	679
Métaux alcalino-terreux et magnésium (2.4.7.)	151	Microbiologique (qualité) des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (5.1.8.)	690
Métaux lourds (2.4.8.)	151	Microbiologique (qualité) des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.)	678
Métaux lourds dans les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales (2.4.27.)	171	Microbiologique (titrage) des antibiotiques (2.7.2.).....	284
Metformine (chlorhydrate de)	10.1-4720	Microcalorimétrie et calorimétrie en solution - caractérisation des solides cristallins (2.2.61.)	126
Méthacrylate de butyle - copolymère basique.....	2482	Microdosage de l'eau (2.5.32.)	192
Méthadone (chlorhydrate de)	3445	Microorganismes spécifiés - recherche - produits biothérapeutiques vivants (2.6.38.)	275
Méthane	3446	Microorganismes spécifiés - recherche (2.6.13.)	220
Méthane à 2 pour cent dans l'azote (mélange intermédiaire de)	3447	Microorganismes spécifiés - recherche dans les médicaments à base de plantes pour usage oral et dans les extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258
Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans l'acide méthanesulfonique (2.5.37.).....	197	Microscopie électronique à balayage (2.9.52.)	449
Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives (2.5.38.).....	198	Microscopie optique (2.9.37.)	422
Méthanol.....	3448	Microsphères-technétium (^{99m} Tc) (suspension injectable de)	1359
Méthanol et 2-propanol - recherche (2.9.11.)	371	Midazolam	3500
Méthénamine	3449	Miel	3502
Méthionine	3450	Milbémicine oxime pour usage vétérinaire	3503
Méthionine ([¹¹ C]méthyl), solution injectable de L-	1323	Millepertuis	1647
Méthionine, DL-	3451	Millepertuis (extrait sec quantifié de)	1649
Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique (5.1.6.)	679	Millepertuis pour préparations homéopathiques	1848
Méthodes biologiques (2.6.)	205	Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté	3506
Méthodes chimiométriques appliquées aux données analytiques (5.21.)	885	Minoxidil	3508
Méthodes de dosage (2.5.)	181	Mirtazapine	3509
Méthodes de pharmacognosie (2.8.)	331	Misoprostol	3510
Méthodes de pharmacotechnie (2.9.)	351	Mitomycine	3512
Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1.)	669	Mitoxantrone (chlorhydrate de)	3514
Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration	1810	Modafinil	3515
Méthodes immunochimiques (2.7.1.)	283	Moisisseurs pour produits allergènes	3516
Méthodes physiques et physicochimiques (2.2.)	23	Molgramostim (solution concentrée de)	3517
Méthotrexate	3452	Molsidomine	3520
Méthylcellulose	3454	Molybdate (⁹⁹ Mo) de sodium (solution de) obtenu par fission	1340
Méthyldopa.....	3456	Mométasone (furoate de)	10.1-4722
Méthyle (nicotinate de)	3458	Mométasone (furoate de) monohydraté	3525
Méthyle (parahydroxybenzoate de)	3459	Monocytes - Essai d'activation des (2.6.30.)	251
Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique	3460	Monographies d'extraits de drogues végétales (chapitre informatif) (5.23.)	911
Méthyle (salicylate de)	3462	Monoxyde (¹⁵ O) de carbone	1285
Méthylène (bleu de).....	3479	Monoxyde d'azote	2060
Méthylène (chlorure de)	3463	Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz (2.5.26.)..	190
Méthylergométrine (maléate de)	3464		
Méthylhydroxyéthylcellulose.....	3466		
Méthylparabène sodique.....	3460		
Méthylpentoses dans les vaccins polysaccharidiques (2.5.21.)....	188		
Méthylphénidate (chlorhydrate de)	3467		

Monoxyde de carbone	2247
Monoxyde de carbone à 5 pour cent dans l'azote (mélange intermédiaire de)	2248
Monoxyde de carbone dans les gaz (2.5.25.)	189
Montéluksat sodique	3527
Morantel (hydrogénotartrate de) pour usage vétérinaire ..	3530
Morphine (chlorhydrate de)	3531
Morphine (sulfate de)	3533
Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres (2.9.45.)	440
Mousse - indice (2.8.24.)	345
Mousses intra-utérines	995
Mousses médicamenteuses	987
Mousses pour application cutanée	997
Mousses rectales	1014
Mousses vaginales	1018
Moxidectine pour usage vétérinaire	3534
Moxifloxacine (chlorhydrate de)	3537
Moxonidine	3540
Muco-adhésives (préparations)	994
Muguet du Japon (racine de)	10.1-4627
Mupirocine	3541
Mupirocine calcique	3542
Mycobactéries (2.6.2.)	208
Mycophénolate mofétil	3544
Mycophénolate sodique	3546
Mycoplasma gallisepticum - vaccin inactivé	1199
Mycoplasmes (2.6.7.)	209
myo-Inositol	3159
Myrrhe	1652
Myrrhe (teinture de)	1653
Myrtille (fruit frais de)	1654
Myrtille (fruit frais de), extrait sec purifié et titré de	1655
Myrtille (fruit sec de)	1657
Myxomatose - vaccin vivant pour le lapin	10.2-4932
 N	
Nabumétone	3551
N-Acetyltryptophane	1887
N-Acetyltyrosine	1890
Nadolol	3552
Nadroparine calcique	3553
Naftidrofuryl (hydrogénoxalate de)	3556
Nalidixique (acide)	3557
Naloxone (chlorhydrate de) dihydraté	3559
Naltrexone (chlorhydrate de)	3561
Nandrolone (décanoate de)	10.1-4729
Naphazoline (chlorhydrate de)	3565
Naphazoline (nitrate de)	3566
Naproxène	3567
Naproxène sodique	3569
Nasales (préparations)	999
Natéglinide	3571
Nébulisat de glucose liquide	2999
Nébulisation (préparations liquides pour)	1007
Nébulisation (préparations pour) - caractérisation (2.9.44.)	438
Nécessaire de colle-fibrine	2478
Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang (3.3.7.)	516
Nécrose pancréatique infectieuse - vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, pour salmonidés	1207
Néohespéridine-dihydrochalcone	3573
Néomycine (sulfate de)	3575
Néostigmine (bromure de)	3577
Néostigmine (métolsulfate de)	3578
Néroli (huile essentielle de)	1658
Nétilmicine (sulfate de)	3579
Neurovirulence des vaccins vitaux vivants - essai (2.6.18.) ..	234
Névirapine	3581
Névirapine hémihydratée	3582
Newcastle (maladie) (pseudopeste aviaire) - vaccin inactivé	10.2-4909
Newcastle (maladie) (pseudopeste aviaire) - vaccin vivant	10.2-4940
Niaouli type cinéole (huile essentielle de)	1659
Nicardipine (chlorhydrate de)	3584
Nicergoline	3585
Nicéthamide	3587
Nickel dans les huiles végétales hydrogénées (2.4.31.)	176
Nickel dans les polyols (2.4.15.)	155
Niclosamide	3588
Niclosamide monohydraté	3589
Nicorandil	3590
Nicotinamide	3591
Nicotine	3592
Nicotine (ditartrate de) dihydraté	3593
Nicotine (résinate de)	3594
Nicotinique (acide)	3596
Nifédipine	3597
Niflumique (acide)	3599
Nifuroxazole	3600
Nilotinib (chlorhydrate de) monohydraté	3601
Nilutamide	3603
Nimésulide	3605
Nimodipine	3606
Nitrazépam	3607
Nitrendipine	3608
Nitrique (acide)	3610
Nitrofural	3610
Nitrofurantoïne	3611
Nizatidine	3612
N-Méthylpyrrolidone	3476
N,N-Diméthylaniline (2.4.26.)	171
Noix muscade (huile essentielle de)	1660
Nomégestrol (acétate de)	10.1-4731
Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise (5.22.)	10.1-4611
Nonoxinol 9	3615
Noradrénaline (chlorhydrate de)	3615
Noradrénaline (tartrate de)	3617
Norépinéphrine (chlorhydrate de)	3615
Norépinéphrine (tartrate de)	3617
Noréthistérone	3619
Noréthistérone (acétate de)	3620
Norfloxacine	3622
Norflurane	3624
Norgestimate	3629
Norgestrel	3630
Nortriptyline (chlorhydrate de)	3631
Noscapine	3633
Noscapine (chlorhydrate de) hydraté	3634
Notoginseng (racine de)	1661
Nucléiques (acides) - techniques d'amplification (2.6.21.) ..	236
Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques (2.7.23.)	316
Numération et viabilité des cellules nucléées (2.7.29.) ..	322
Nux-vomica pour préparations homéopathiques	1852
Nystatine	3635
 O	
Ochratoxine A - dosage dans les drogues végétales (2.8.22.)	343
Octoxinol 10	3639
Octréotide	3639
Octyldodecanol	3641
Octyle (gallate d')	3642
Odeur (2.3.4.)	145
Odeur et saveur des huiles essentielles (2.8.8.)	332
Oeuf (phospholipides d') pour préparations injectables ..	3795
Ofoxacine	3642
Olanzapine	3644
Olanzapine (embonate d') monohydraté	10.2-4963

Olanzapine (pamoate d') monohydraté	10.2-4963	Oxybuprocaïne (chlorhydrate d').....	3689
Oléique (acide).....	3645	Oxybutynine (chlorhydrate d')	3691
Oléique (alcool)	3646	Oxycodone (chlorhydrate d')	3692
Oléiques (macrogolglycérides).....	3367	Oxydantes (substances) (2.5.30.)	192
Oléorésine raffinée et titrée de piment de Cayenne	1697	Oxyde d'éthylène et dioxane (2.4.25.)	170
Oléorésines	939	Oxygène	3694
Olive (huile d') raffinée	3646	Oxygène - combustion (2.5.10.).....	184
Olive (huile d') vierge.....	3647	Oxygène (¹⁵ O).....	1326
Olivier (feuille d')	1663	Oxygène à 93 pour cent	3694
Olivier (feuille d'), extrait sec de	1664	Oxygène dans les gaz (2.5.27.)	191
Olmérasartan médoxomil	3648	Oxymétazoline (chlorhydrate d')	10.1-4736
Olsalazine sodique.....	3650	Oxytétracycline (chlorhydrate d')	3697
Oméga-3 (acides), huile de poisson riche en	3833	Oxytétracycline dihydratée	10.2-4964
Oméga-3 (acides), huiles riches en - composition en acides gras (2.4.29.)	174	Oxytocine	3701
Oméga-3 (esters éthyliques 60 d'acides)	3653	Oxytocine (solution concentrée d')	3702
Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides)	3655		
Oméga-3 (triglycérides d'acides)	3657		
Oméprazole	3659		
Oméprazole magnésique	3661		
Oméprazole sodique.....	3662		
Onagre (huile d') raffinée	3664		
Ondansétrone (chlorhydrate d') dihydraté.....	3664		
Opalescence (degré d') des liquides (2.2.1.)	23		
Ophtalmiques (préparations).....	1001		
Opium brut.....	1665		
Opium (extrait sec titré d')	1667		
Opium (poudre titrée d')	1668		
Opium (teinture titrée d')	1669		
Oral (préparations liquides pour usage)	997		
Oral (préparations vétérinaires semi-solides pour usage) ..	1019		
Oral (usage) - contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258		
Oral (usage) - qualité microbiologique des médicaments à base de plantes et des extraits utilisés dans leur préparation (5.1.8.)	690		
Orales (poudres)	988		
Orange amère (épicarpe et de mésocarpe d'), teinture d' ..	1671		
Orange amère (épicarpe et mésocarpe d')	1671		
Orange douce (huile essentielle d')	1672		
Oranger amer (fleur d')	1674		
Oranger amer (fleur d'), huile essentielle de	1658		
Orbifloxacine pour usage vétérinaire	3666		
Orciprénaline (sulfate d')	3668		
Oreillons - vaccin vivant	1135		
Oreillons, rougeoleux et rubéoleux - vaccin vivant.....	1115		
Oreillons, rougeoleux, rubéoleux et varicelleux - vaccin vivant.....	1116		
Organes (solution pour conservation d')	4123		
Origan	1675		
Orphéadrine (chlorhydrate d')	3669		
Orphéadrine (citrate d')	3670		
Orthosiphon	1676		
Ortie dioïque pour préparations homéopathiques	1860		
Ortie (feuille d')	1678		
Ortie (racine d')	1679		
Oseltamivir (phosphate d')	3672		
Osmolalité (2.2.35.)	69		
Ouabaïne	3674		
Ouate viscose hydrophile	3675		
Ovules	1017		
Ovules et suppositoires - désagrégation (2.9.2.)	353		
Oxacilline sodique monohydratée	3677		
Oxaliplatin	3679		
Oxazépam	3681		
Oxcarbazépine	3683		
Oxéladine (hydrogénocitrate d')	3684		
Oxfendazole pour usage vétérinaire	10.1-4735		
Oxidronate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d')	1360		
Oxine indiée (¹¹¹ In) (solution d')	1325		
Oxitropium (bromure d')	3687		
Oxolinique (acide)	3688		

Parvovirose porcine - vaccin inactivé	10.2 -4908	Phénazone.....	3760
Passiflore	1687	Phéniramine (maléate de)	3761
Passiflore (extrait sec de)	1688	Phénobarbital	3762
Pastel (racine de).....	1689	Phénobarbital sodique	3763
Pasteurellose des moutons - vaccin inactivé	1184	Phénol	3765
Pastilles et pâtes à sucer	993	Phénol dans les immunosérum et les vaccins (2.5.15.)	186
Pâtes.....	1016	Phénolphthaléine	3765
Pâtes et pastilles à sucer	993	Phénolsulfonephthaléine.....	3766
Péfloxacine (mésilate de) dihydraté.....	3730	Phénothiazines - identification par chromatographie sur	
Pélargonium (racine de)	1691	couche mince (2.3.3.)	145
Pémétraxed disodique heptahydraté	3732	Phénoxyéthanol	3767
Penbutolol (sulfate de)	3734	Phénoxyméthylpénicilline	10.2 -4969
Pénétrométrie - mesure de la consistance (2.9.9.)	366	Phénoxyméthylpénicilline (benzathine) tétrahydratée	2100
Pénicillamine	3735	Phénoxyméthylpénicilline potassique.....	10.2 -4970
Pénicilline G (benzathine) tétrahydratée	2097	Phentolamine (mésilate de).....	3772
Pénicilline G potassique.....	2109	Phénylalanine	3773
Pénicilline G (procaine) monohydratée	2111	Phénylbutazone.....	3774
Pénicilline G sodique	2113	Phényléphrine	3776
Pénicilline V	10.2 -4969	Phényléphrine (chlorhydrate de)	3777
Pénicilline V (benzathine) tétrahydratée	2100	Phénylmercure (acétate de)	3779
Pénicilline V potassique.....	10.2 -4970	Phénylmercure (borate de)	3779
Pensée sauvage (parties aériennes fleuries de)	1691	Phénylmercure (nitrate de)	3780
Pentaérythrityle (téttranitrate de) dilué	3737	Phénylpropanolamine (chlorhydrate de)	10.1 -4746
Pentamidine (diisétéionate de)	3739	Phénytoïne	3782
Pentazocine.....	3740	Phénytoïne sodique	3783
Pentazocine (chlorhydrate de)	3740	Phloroglucinol.....	3785
Pentazocine (lactate de)	3741	Phloroglucinol dihydraté	3787
Pentéate (calcium) de sodium pour préparations radiopharmaceutiques	1327	Pholcodine monohydratée.....	3789
Pentéate d'indium (¹¹¹ In) (solution injectable de)	1315	Phosphate (³² P) de sodium (solution injectable de)	1346
Pentéate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1361	Phosphate de tri-n-butyle	4370
Pentobarbital	3742	Phosphate dipotassique.....	3790
Pentobarbital sodique	3743	Phosphate disodique	3791
Pentoxifylline	10.1 -4741	Phosphate disodique dihydraté	3791
Pentoxyvérine (hydrogénocitrate de)	3747	Phosphate disodique dodécahydraté	3792
Pepsine (poudre de)	3748	Phosphate monopotassique.....	3793
Peptides - identification par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64.)	129	Phosphate monosodique dihydraté	3793
Peptides synthétiques - dosage de l'acide acétique (2.5.34.) ..	196	Phosphate tricalcique	3794
Peptidique - cartographie (2.2.55.)	105	Phosphates (2.4.11.)	154
Pergolide (mésilate de)	3749	Phospholipides de soja pour préparations injectables	3797
Péricarpe de zanthoxylum bungeanum	1802	Phospholipides d'oeuf pour préparations injectables	3795
Périndopril <i>tert</i> -butylamine	10.1 -4743	Phosphore dans les vaccins polyosidiques (2.5.18.)	187
Perméthrine (25:75)	3754	Phosphorique (acide) concentré	3799
Peroxyde - indice (2.5.5.)	182	Phosphorique (acide) dilué	3799
Peroxyde de benzoyle hydraté	3755	Phtalylsulfathiazol	3800
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent de	3087	Physostigmine (salicylate de)	2742
Peroxyde d'hydrogène, solution à 30 pour cent de	3087	Phytoménadione racémique	10.2 -4972
Perphénazine	3757	Phytostérol	3802
Perte à la dessiccation (2.2.32.)	62	Picotamide (monohydrate de)	3803
Perte à la dessiccation des extraits (2.8.17.)	338	Picricum acidum pour préparations homéopathiques	1855
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) non obtenu par fission	1342	Pilocarpine (chlorhydrate de)	3804
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) obtenu par fission	1343	Pilocarpine (nitrate de)	3805
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) produit dans un accélérateur	1344	Piment de Cayenne	1694
Peste du canard - vaccin vivant	10.2 -4938	Piment de Cayenne (extrait mou titré de)	1696
Peste porcine classique - vaccin vivant préparé sur cultures cellulaires	10.2 -4939	Piment de Cayenne (oléorésine raffinée et titrée de)	1697
Pesticides - résidus (2.8.13.)	335	Piment de Cayenne (teinture titrée de)	1698
Pétales de coquelicot	1514	Pimobendane pour usage vétérinaire	3807
Péthidine (chlorhydrate de)	3758	Pimozone	3808
Petit houx	1693	Pin de montagne (huile essentielle de)	1699
Petite centaurée	1498	Pin sylvestre (huile essentielle de)	1700
Pétrole pour préparations homéopathiques	1855	Pindolol	3809
pH - détermination potentiométrique (2.2.3.)	26	Pioglitazone (chlorhydrate de)	3810
pH approximatif des solutions (2.2.4.)	27	Pipémidique (acide) trihydraté	3812
Pharmaceutiques (préparations)	951	Pipéracilline	3813
Pharmacognosie - méthodes (2.8.)	331	Pipéracilline sodique	3814
Pharmacotechnie - méthodes (2.9.)	351	Pipérazine (adipate de)	3816
Phase gazeuse - chromatographie (2.2.28.)	52	Pipérazine (citrate de)	3817
Phase supercritique - chromatographie (2.2.45.)	88	Pipérazine (hydrate de)	3818
		Piracétam	3819
		Pirenzapine (dichlorhydrate de) monohydraté	3820
		Pirétanide	3822
		Pirfénidone	3823
		Piroxicam	3824
		Pissenlit (partie aérienne et racine de)	1701

Pissenlit (racine de)	1702
Pivampicilline.....	3825
Pivmécillinam (chlorhydrate de)	3827
Pivoine (racine blanche de)	1703
Pivoine (racine rouge de).....	1705
Plantain lancéolé.....	1706
Plantes	935
Plantes - détermination des huiles essentielles (2.8.12.)	334
Plantes - détermination des tanins (2.8.14.)	337
Plantes - dosage de l'aflatoxine B ₁ (2.8.18.)	338
Plantes - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.).....	343
Plantes - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.)	340
Plantes - examen microscopique (2.8.23.)	344
Plantes - métaux lourds (2.4.27.)	171
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) et extraits utilisés dans leur préparation - contrôle microbiologique (2.6.31.)	258
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) et extraits utilisés dans leur préparation - qualité microbiologique (5.1.8.)	690
Plantes pour préparations homéopathiques	1808
Plantes pour tisanes	949
Plantes (préparations à base de)	950
Plasma à couplage inductif - spectrométrie de masse	118
Plasma à couplage inductif - spectrométrie d'émission atomique (2.2.57.)	116
Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation.....	3828
Plasma humain pour fractionnement	3831
Plasmine - dosage de l'inhibiteur humain (2.7.25.)	320
Plastique (matière) - récipients destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion (3.2.2.1.)	498
Plastique (matière) - récipients et fermetures pour usage pharmaceutique (3.2.2.)	498
Plastique (matière) - récipients stériles pour le sang humain et les produits du sang (3.3.4.)	512
Plastique (matière) - seringues non réutilisables, stériles (3.3.8.)	518
Plastiques (additifs) (3.1.13.)	479
Platycodon (racine de)	1708
Plomb dans les sucres (2.4.10.)	154
Pneumococcique - vaccin polyosidique	1100
Pneumococcique - vaccin polyosidique conjugué adsorbé.....	1102
Pneumonie enzootique porcine - vaccin inactivé	1185
Podophyllotoxine	3832
Point de fusion - méthode au tube capillaire (2.2.14.)	35
Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert (2.2.15.)	35
Point de fusion - méthode de la fusion instantanée (2.2.16.) ..	35
Point de goutte (2.2.17.)	36
Point de solidification (2.2.18.)	37
Point d'ébullition (2.2.12.)	33
Pois (amidon de)	1952
Poisson (huile de) riche en acides oméga-3	3833
Poivre	1710
Poivre long	1711
Poliomyélite - vaccin inactivé	1104
Poliomyélite - vaccin oral	1107
Poliomyélite (inactivé), diphtérique et tétanique, vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1075
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et conjugué de l' <i>haemophilus</i> type b - vaccin adsorbé	1067
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et conjugué de l' <i>haemophilus</i> type b - vaccin adsorbé	1052
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l' <i>haemophilus</i> type b - vaccin adsorbé	1062
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé	1065
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé	1058
Poliomyélite (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060
Poliomyélite (vaccin) inactivé - titrage de l'activité <i>in vivo</i> (2.7.20.)	313
Pollen de cassette	1626
Pollens pour produits allergènes	3836
Poloxamères	3837
Poly(acétate de vinyle)	3839
Poly(acétate de vinyle) (dispersion de) à 30 pour cent	3840
Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent	3842
Poly(alcool vinylique)	3843
Poly(alcool vinylique) - macrogol, copolymère greffé	2490
Poly(chlorure de vinyle) non plastifié (matériaux à base de) pour conditionnement de formes pharmaceutiques solides pour administration par voie orale (3.1.11.)	477
Poly(chlorure de vinyle) non plastifié (matériaux à base de) pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.)	475
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.3.2.)	505
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.)	482
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins (3.3.3.)	509
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (récipients stériles en matériau à base de) pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (3.3.6.)	515
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (récipients vides et stériles en matériau à base de) pour le sang humain et les produits du sang (3.3.5.)	514
Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale (3.1.7.)	471
Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.5.)	464
Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.4.)	463
Polyéthylèneglycols	3372
Polyéthylèneglycols de masse moléculaire élevée	3374
Polygala (racine de)	1713
Polygonum cuspidatum (rhizome et racine de)	1715
Polygonum multiflorum (racine de)	1717
Polygonum orientale (fruit de)	1718
Polymorphisme (5.9.)	819
Polymyxine B (sulfate de)	3844
Polyoléfines (3.1.3.)	459
Polyols - essai limite du nickel (2.4.15.)	155
Poly(oxydes d'éthylène)	3372
Poly(oxydes d'éthylène) de masse moléculaire élevée	3374
Polyoxypropylène (éther stéarylque de)	3845
Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.6.)	467
Polysorbate 20	3846
Polysorbate 40	3847
Polysorbate 60	3848
Polysorbate 80	3849
Poly(téréphthalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral (3.1.15.)	486
Polyvidone	3865
Polyvidone iodée	3868
Pommades	1015

Pomme de terre (amidon de)	1953	Prazépam	3874
Poria	1719	Praziquantel.....	3875
Porosimétrie au mercure - porosité et distribution de la taille des pores des solides (2.9.32.)	408	Prazosine (chlorhydrate de)	10.1-4747
Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure (2.9.32.)	408	Précureurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques.....	949
Potassium (2.4.12.)	154	Prednicarbate	10.1-4749
Potassium (acétate de).....	3850	Prednisolone.....	3879
Potassium (bicarbonate de)	3851	Prednisolone (acétate de)	3881
Potassium (bromure de)	3852	Prednisolone (phosphate sodique de)	3883
Potassium (carbonate de)	3853	Prednisolone (pivalate de)	3884
Potassium (chlorure de).....	3853	Prednisone	3885
Potassium (citrate de).....	3854	Prégabalin	3888
Potassium (clavulanate de)	3855	Prèle (tige de)	1720
Potassium (clavulanate de) dilué	3857	Prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire	989
Potassium (dichromate de) pour préparations homéopathiques.....	1851	Préparation injectable d'insuline biphasique	3162
Potassium (dihydrogénophosphate de).....	3793	Préparation injectable d'insuline soluble	3178
Potassium (disulfite de).....	3861	Préparation injectable d'insuline-isophane	3170
Potassium et de sodium (tartrate de) tétrahydraté	3858	Préparation injectable d'insuline-isophane biphasique	3170
Potassium (hydrogénophosphate de)	3790	Préparation pour perfusion de lacosamide	3268
Potassium (hydrogénutartrate de)	3859	Préparations à base de drogues végétales	950
Potassium (hydroxyde de)	3860	Préparations à base de drogues végétales et drogues végétales - métaux lourds (2.4.27.)	171
Potassium (iodure de)	3861	Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion	1005
Potassium (métabisulfite de)	3861	Préparations auriculaires	990
Potassium (nitrate de)	3862	Préparations auriculaires semi-solides	991
Potassium (perchlorate de)	3862	Préparations buccales	991
Potassium (permanganate de)	3863	Préparations buccales semi-solides	992
Potassium (sorbate de)	3864	Préparations concentrées pour balnéation	1018
Potassium (sulfate de)	3864	Préparations destinées à être converties en vapeur	1007
Potentiométrique - titrage (2.2.20.)	38	Préparations homéopathiques	1807
Poudre d'ail	1410	Préparations homéopathiques : introduction	1807
Poudre de pancréas	3713	Préparations homéopathiques (Adonis vernalis pour)	10.1-4639
Poudre de pepsine	3748	Préparations homéopathiques (Agaricus bulbosus pour)	1827
Poudre pour solution injectable de facteur IX de coagulation humain (ADNr)	2816	Préparations homéopathiques (Allium sativum pour)	1829
Poudre titrée de belladone	1464	Préparations homéopathiques (ammonium carbonicum pour)	1830
Poudre titrée de stramoïne	1778	Préparations homéopathiques (Anacardium orientale pour)	1831
Poudre titrée d'ipécacuanha	1590	Préparations homéopathiques (Apis mellifca pour)	1832
poudre titrée d'opium	1668	Préparations homéopathiques (arsenicum album pour)	1833
Poudres - aptitude à l'écoulement (2.9.36.)	419	Préparations homéopathiques (aurum muriaticum natronatum pour)	1833
Poudres - caractérisation des propriétés rhéologiques par cisaillement (2.9.49.)	446	Préparations homéopathiques (baryta muriatica pour)	1834
Poudres - classification granulométrique par tamisage (2.9.12.)	372	Préparations homéopathiques (belladonna pour)	1834
Poudres - finesse (2.9.35.)	419	Préparations homéopathiques (cadmium sulfuricum pour)	1836
Poudres - masse volumique vrac et masse volumique après tassement (2.9.34.)	416	Préparations homéopathiques (calcarea fluorica pour)	1836
Poudres - mouillabilité des solides poreux (2.9.45.)	440	Préparations homéopathiques (calcarea iodata pour)	1837
Poudres auriculaires	991	Préparations homéopathiques (Cocculus indicus pour)	1837
Poudres effervescentes	988	Préparations homéopathiques (Crocus sativus pour)	1839
Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales	1014	Préparations homéopathiques (cuprum aceticum pour)	1840
Poudres et granulés pour sirops	999	Préparations homéopathiques (cuprum metallicum pour)	1841
Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables	998	Préparations homéopathiques (Digitalis purpurea pour)	1842
Poudres nasales	1001	Préparations homéopathiques (drogues végétales pour)	1808
Poudres orales	988	Préparations homéopathiques (ferrum metallicum pour)	1843
Poudres pour application cutanée	989	Préparations homéopathiques (granules pour)	1825
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique	1002	Préparations homéopathiques (Hedera helix pour)	1844
Poudres pour gouttes buvables	999	Préparations homéopathiques (histaminum pour)	1845
Poudres pour inhalation	1010	Préparations homéopathiques (Hydrastis canadensis pour)	1846
Poudres pour injection ou pour perfusion	1005	Préparations homéopathiques (Hyoscyamus niger pour)	1847
Poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés - élevages pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)	701	Préparations homéopathiques (Hypericum perforatum pour)	1848
Pouvoir rotatoire (2.2.7.)	28	Préparations homéopathiques (Ignatia amara pour)	1849
Povidone	3865	Préparations homéopathiques (kalium bichromicum pour)	1851
Povidone iodée	3868	Préparations homéopathiques (magnesia fluorata pour)	10.1-4640
Pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté	3869		
Prasugrel (chlorhydrate de)	3871		
Pravastatine sodique	3872		

Préparations homéopathiques (magnesia phosphorica pour)	1852
Préparations homéopathiques (Nux-vomica pour)	1852
Préparations homéopathiques (pétrole pour)	1855
Préparations homéopathiques (picricum acidum pour) ...	1855
Préparations homéopathiques (sélénium pour)	1856
Préparations homéopathiques (staphysagria pour).....	1856
Préparations homéopathiques (succinicum acidum pour)	1859
Préparations homéopathiques (sulfur pour)	1859
Préparations homéopathiques (teintures mères pour)	1809
Préparations homéopathiques (Urtica dioica pour).....	1860
Préparations injectables	1004
Préparations injectables d'insuline	10.1-4697
Préparations instantanées pour tisanes.....	950
Préparations intramammaires pour usage vétérinaire	994
Préparations intra-utérines pour usage vétérinaire.....	995
Préparations intra-utérines semi-solides	995
Préparations liquides obtenues par extraction.....	937
Préparations liquides pour application cutanée	997
Préparations liquides pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale	992
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire.....	991
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale.....	1000
Préparations liquides pour lavage auriculaire	991
Préparations liquides pour nébulisation	1007
Préparations liquides pour usage oral.....	997
Préparations muco-adhésives.....	994
Préparations nasales	999
Préparations nasales semi-solides.....	1001
Préparations ophtalmiques.....	1001
Préparations ophtalmiques semi-solides	1003
Préparations parentérales	1003
Préparations parentérales - essai du volume extractible (2.9.17.)	376
Préparations pharmaceutiques.....	951
Préparations pharmaceutiques et substances pour usage pharmaceutique non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.)	678
Préparations pharmaceutiques pressurisées.....	1006
Préparations pour inhalation	1006
Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.)	376
Préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés	1009
Préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs pressurisés	1008
Préparations pour irrigation	1012
Préparations pour lavage mammaire	1019
Préparations pour nébulisation - caractérisation (2.9.44.) ..	438
Préparations pour perfusion	1005
Préparations pour pour-on	1018
Préparations pour pulvérisation	1019
Préparations pour pulvérisation des trayons.....	1019
Préparations pour spot-on.....	1019
Préparations pour trempage des trayons	1019
Préparations radiopharmaceutiques	954
Préparations radiopharmaceutiques, acide médroneïque pour	1322
Préparations radiopharmaceutiques, calcium pentétate de sodium pour	1327
Préparations radiopharmaceutiques, iodohippurate de sodium dihydraté pour	1333
Préparations radiopharmaceutiques, précurseurs chimiques pour	949
Préparations radiopharmaceutiques, pyrophosphate de sodium décahydraté pour	1347
Préparations radiopharmaceutiques, sulfate d'iobenguane pour	1318
Préparations radiopharmaceutiques, tétrafluoroborate de tétramibi-cuivre pour	1288
Préparations radiopharmaceutiques, triflate de tétra-O-acétyl-mannose	1368
Préparations rectales	1012
Préparations rectales semi-solides	1014
Préparations semi-solides pour application cutanée.....	1014
Préparations unidoses - démonstration de l'uniformité à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)	443
Préparations unidoses - uniformité (2.9.40.)	431
Préparations unidoses - uniformité de masse (2.9.5.)	364
Préparations unidoses - uniformité de teneur (2.9.6.)	365
Préparations vaginales	1016
Préparations vaginales semi-solides	1018
Préparations vétérinaires liquides pour application cutanée	1018
Préparations vétérinaires semi-solides pour usage oral....	1019
Prescriptions générales (1.)	3
Pressurisées (préparations pharmaceutiques)	1006
Prilocaine	3889
Prilocaine (chlorhydrate de)	3891
Primaquine (diphosphosphate de)	10.1-4750
Primevère (racine de)	1722
Primidone	3894
Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture (2.6.37.)	10.2-4861
Probénécide	3895
Procaïnamide (chlorhydrate de)	3896
Procaïne (chlorhydrate de)	3897
Procaïne pénicilline G monohydratée	2111
Proche infrarouge - spectroscopie (2.2.40.)	77
Prochlopréazine (maléate de)	3898
Produits allergènes	958
Produits allergènes (acariens pour)	1869
Produits allergènes (fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour)	2944
Produits allergènes (moisisseurs pour)	3516
Produits allergènes (pollens pour)	3836
Produits allergènes (venins d'hyménoptères pour)	4458
Produits biothérapeutiques vivants - essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270
Produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275
Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain ..	960
Produits cellulaires - contrôle microbiologique (2.6.27.) ..	249
Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales	962
Produits de fermentation	962
Produits hématopoïétiques - numération des cellules CD34/CD45+ (2.7.23.)	316
Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant	929
Produits stériles - indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de (5.1.2.)	672
Produits stériles - méthodes de préparation (5.1.1.)	669
Progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie - titrage (2.7.28.)	321
Progesterone	3899
Proguanil (chlorhydrate de)	3901
Proline	3903
Promazine (chlorhydrate de)	3904
Prométhazine (chlorhydrate de)	3905
Propacétamol (chlorhydrate de)	3906
Propafénone (chlorhydrate de)	3908
Propanol	3909
Propanol et méthanol - recherche, 2- (2.9.11.)	371
Propantheline (bromure de)	3911
Propofol	3912
Propranolol (chlorhydrate de)	3914
Propyle (gallate de)	3915
Propyle (parahydroxybenzoate de)	3920
Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique	3922
Propylèneglycol	3916

Propylèneglycol (dicaprylocaprate de).....	3917	Racine d'Achyranthes bidentata.....	1402
Propylèneglycol (dilaurate de)	3917	Racine d'Angelica archangelica.....	1424
Propylèneglycol (monolaurate de).....	3918	Racine d'Angelica dahurica	1426
Propylèneglycol (monopalmitostéarate de).....	3920	Racine d'Angelica pubescens.....	1428
Propylèneglycol (monostéarate de)	3920	Racine d'Angelica sinensis.....	1430
Propylparabène	3920	Racine d'astragalus mongholicus.....	1441
Propylparabène sodique	3922	Racine de bugrane	1480
Propylthiouracile	3923	Racine de bupleurum	1481
Propyphénazole	3924	Racine de codonopsis	1511
Protamine (sulfate de).....	3925	Racine de gentiane	1562
Protéinase (α -1)-dosage de l'inhibiteur humain (2.7.32.) ..	326	Racine de guimauve	1579
Protéinase (inhibiteur humain d' α -1-).	3158	Racine de livèche	1609
Protéine C humaine - dosage (2.7.30.).....	324	Racine de muguet du Japon	10.1 -4627
Protéine S humaine - dosage (2.7.31.).....	325	Racine de notoginseng	1661
Protéines dans les vaccins polyosidiques (2.5.16.).....	186	Racine de pastel	1689
Protéines totales (2.5.33.).	193	Racine de pélargonium	1691
Protéines vectrices pour la production de vaccins polyosidiques conjugués pour usage humain (5.2.11.)	732	Racine de pissenlit	1702
Prothrombique (complexe) humain.....	2480	Racine de pissenlit (partie aérienne et).....	1701
Protireline.....	3927	Racine de platycodon	1708
Protoxyde d'azote.....	2062	Racine de polygala	1713
Protoxyde d'azote dans les gaz (2.5.35.).	197	Racine de Polygonum cuspidatum (rhizome et)	1715
Proxypyline	3928	Racine de Polygonum multiflorum	1717
Prunier d'Afrique (écorce de)	1723	Racine de primevère	1722
Pseudoéphédrine (chlorhydrate de)	3929	Racine de Pueraria lobata	1724
Pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) - vaccin inactivé.....	10.2 -4909	Racine de Pueraria thomsonii	1726
Pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) - vaccin vivant.....	10.2 -4940	Racine de ratanhia	1730
Psyllium (graine de)	1724	Racine de réglisse.....	1732
Pueraria lobata (racine de)	1724	Racine de remannia	10.1 -4629
Pueraria thomsonii (racine de)	1726	Racine de sanguisorbe	1744
Pullulan	3930	Racine de Scutellaria baicalensis	1755
Pyrantel (embonate de)	10.1 -4752	Racine de Sophora flavescens	1771
Pyrazinamide	3932	Racine de stéphanie	1776
Pyridostigmine (bromure de)	3933	Racine de valériane	1794
Pyridoxine (chlorhydrate de)	3934	Racine de valériane divisée	1796
Pyriméthamine	10.1 -4753	Racine d'Echinacea angustifolia	1527
Pyrogènes (2.6.8.)	214	Racine d'Echinacea pallida	1529
Pyrophosphate de sodium décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques	1347	Racine d'Echinacea purpurea	1532
Pyrrolidone	3937	Racine d'harpagophytum	1582
Q		Racine d'ipécacuanha	1592
Qualité microbiologique - méthodes alternatives (5.1.6.) ...	679	Racine d'ortie	1679
Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (5.1.8.)	690	Racine et rhizome de ligusticum	1607
Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.).	678	Racine et rhizome de salvia miltiorrhiza	1742
Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte (2.6.35.)	268	Racine rouge de pivoine	1705
Quetiapine (fumarate de)	3941	Raclopride ([¹¹ C]méthoxy), solution injectable de	1328
Quinapril (chlorhydrate de)	3943	Radioactivité - détection et mesure (2.2.66.)	130
Quinidine (sulfate de)	3945	Radionucléides, tableau des caractéristiques (5.7.)	805
Quinine (chlorhydrate de)	3947	Radio pharmaceutiques (préparations)	954
Quinine (sulfate de)	3949	Rage - vaccin vivant oral pour renards et chiens	
Quinquina	1727	viverrins	10.2 -4955
Quinquina (extrait fluide titré de)	1729	Raloxifène (chlorhydrate de)	3958
R		Raltégravir (comprimés à croquer de)	3961
Rabéprazole sodique	3953	Raltégravir (comprimés de)	3962
Rabéprazole sodique hydraté	10.1 -4757	Raltégravir potassique	3959
Rabique - vaccin inactivé pour usage vétérinaire	1209	Raman, spectroscopie (2.2.48.)	10.1 -4594
Rabique - vaccin pour usage humain préparé sur cultures cellulaires	1112	Rameau d'Uncaria rhynchophylla avec épines	1791
Rabique (immunoglobuline humaine)	3141	Ramipril	3964
Racécadotril	3956	Ramolissement (temps de) des suppositoires lipophiles (2.9.22.)	393
Racémenthol	3426	Ramon (titrage de) - indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines diptériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.)	320
Racéphédrine (chlorhydrate de)	2704	Ranitidine (chlorhydrate de)	3966
Racine blanche de pivoine	1703	Ratanhia (racine de)	1730
		Ratanhia (teinture de)	1731
		Réactifs (4.)	523
		Réactifs (4.1.1.)	523
		Réactifs (4.1.1.)	10.1 -4607
		Réactifs (4.1.1.)	10.2 -4865
		Réactifs, solutions étalons et solutions tampons (4.1.)	523
		Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels (2.3.1.)	523
		Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine (2.6.26.)	248

Recherche du méthanol et du 2-propanol (2.9.11.).....	371
Récepteurs (3.2.)	491
Récepteurs de verre pour usage pharmaceutique (3.2.1.)....	491
Récepteurs destinés à contenir le sang humain et les produits du sang - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.3.2.).....	505
Récepteurs destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.1.14.)	482
Récepteurs destinés au sang humain et aux composants sanguins, et matériaux utilisés dans leur fabrication ; nécessaires de transfusion et matériaux utilisés dans leur fabrication ; seringues (3.3.).....	503
Récepteurs destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène avec additifs (3.1.5.)	464
Récepteurs destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène sans additif (3.1.4.)	463
Récepteurs et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.)	467
Récepteurs et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.)	498
Récepteurs et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale - poly(éthylène-acétate de vinyle) (3.1.7.)	471
Récepteurs pour préparations à usage non parentéral - poly(téréphthalate d'éthylène) (3.1.15.).....	486
Récepteurs stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (3.3.6.)	515
Récepteurs stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang (3.3.4.)	512
Récepteurs vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang (3.3.5.)	514
Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10.)	692
Recommandations relatives à l'essai de dissolution (5.17.1.)	865
Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques (5.17.)	865
Rectales (préparations)	1012
Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.)	717
Référence (étalons de) (5.12.)	833
Réfraction - indice (2.2.6.)	28
Réglisse (extrait sec de) pour aromatisation.....	1731
Réglisse (racine de).....	1732
Régorafénib monohydraté	3968
Rehmannia (racine de).....	10.1-4629
Reine des prés (sommité fleurie de)	1734
Rémifentanil (chlorhydrate de).....	3970
Renouée des oiseaux.....	1735
Renouée des teinturiers (feuille de).....	1736
Répaglinide.....	3973
Réserpine	3974
Résidu d'évaporation des huiles essentielles (2.8.9.)	332
Résidu sec des extraits (2.8.16.)	338
Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques (5.20.)	881
Résidus de pesticides (2.8.13.).....	335
Résinate de nicotine	3594
Résistance à la rupture des comprimés (2.9.8.).....	366
Résonance magnétique nucléaire - spectrométrie (2.2.33.) ..	63
Résorcinol	3975
Rhéium (sulfure de) colloïdal (solution injectable de) et de technétium (^{99m} Tc)	1367
Rhinite atrophique progressive du porc - vaccin inactivé..	1188
Rhinotrachéite infectieuse - vaccin vivant pour la dinde	10.2-4944
Rhinotrachéite infectieuse bovine - vaccin inactivé.....	1191
Rhinotrachéite infectieuse bovine - vaccin vivant.....	10.2-4942
Rhinotrachéite virale du chat - vaccin inactivé.....	1192
Rhinotrachéite virale du chat - vaccin vivant.....	10.2-4945
Rhizome d'Anemarrhena asphodeloïdes	1423
Rhizome d'Atractylodes lancea	1443
Rhizome d'Atractylodes macrocephala.....	1445
Rhizome de Belamcanda chinensis	1458
Rhizome de bistorte	1468
Rhizome de chident	1504
Rhizome de coptis	1512
Rhizome de corydalis	1517
Rhizome de curcuma	1519
Rhizome de Dioscorea nipponica.....	1523
Rhizome de Dioscorea oppositifolia	1525
Rhizome de drynaria.....	1526
Rhizome de gastrodia.....	1557
Rhizome de Ligusticum chuanxiong.....	1605
Rhizome de Polygonum cuspidatum (racine et)	1715
Rhizome et racine de ligusticum	1607
Rhizome et racine de salvia miltiorrhiza	1742
Rhubarbe	1738
Ribavirine	3976
Riboflavine	3977
Riboflavine (phosphate sodique de)	3979
Ribose dans les vaccins polyosidiques (2.5.31.)	192
Ricin (huile de) hydrogénée	10.1-4758
Ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée	3370
Ricin (huile de) raffinée	3982
Ricin (huile de) vierge	3983
Rifabutine	3984
Rifampicine	3985
Rifamycine sodique	3986
Rifaximine	3988
Rilménidine (dihydrogénophosphate de)	3990
Risédronate sodique 2,5-hydraté	3991
Rispéridone	3992
Ritonavir	3994
Rivastigmine	3998
Rivastigmine (hydrogénotartrate de)	3999
Riz (amidon de)	1954
RizatRIPTAN (benzoate de)	4001
Rocuronium (bromure de)	4003
Romarin	1739
Romarin (huile essentielle de)	1740
Ropinirole (chlorhydrate de)	4005
Ropivacaïne (chlorhydrate de) monohydraté	4006
Rosuvastatine calcique	10.1-4759
Rosuvastatine (comprimés de)	10.1-4762
Rotatif (viscosimètre) - détermination de la viscosité (2.2.10.)	30
Rotatoire - pouvoir (2.2.7.)	28
Rotavirus - vaccin vivant oral	1138
Rotigotine	4010
Rougeoleuse (immunoglobuline humaine)	3142
Rougeoleux - vaccin vivant	1117
Rougeoleux, des oreillons et rubéoleux - vaccin vivant....	1115
Rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux - vaccin vivant	1116
Rouget du porc - vaccin inactivé	1205
Roxithromycine	4012
RRR- α -Tocophérol	4329
RRR- α -Tocophéryle (acétate de)	4331
RRR- α -Tocophéryle (hydrogénosuccinate de)	4337
Rubéoleuse (immunoglobuline humaine)	3143
Rubéoleux - vaccin vivant	1119
Rubéoleux, rougeoleux, des oreillons et varicelleux - vaccin vivant	1116
Rubéoleux, rougeoleux et des oreillons - vaccin vivant	1115
Rupatadine (fumarate de)	4015
Rutoside trihydraté	4016

S	
Sabal (extrait de).....	1682
Sabal (fruit de)	1685
Saccharine.....	4021
Saccharine sodique.....	4022
Saccharose.....	4023
Saccharose liquide	4024
Saccharose (monopalmitate de).....	4026
Saccharose (stéarate de)	4027
Safran pour préparations homéopathiques	1839
Salbutamol	4029
Salbutamol (sulfate de)	4031
Salicaire	1741
Salicylique (acide).....	4034
Salmétérol (xinafoate de)	4035
Salmonellose à Salmonella Enteritidis - vaccin inactif pour le poulet	1193
Salmonellose à Salmonella Enteritidis - vaccin vivant oral pour le poulet.....	1258
Salmonellose à Salmonella Typhimurium - vaccin inactif pour le poulet.....	1194
Salmonellose à Salmonella Typhimurium - vaccin vivant oral pour le poulet.....	1261
Salvia miltiorrhiza (racine et rhizome de).....	1742
Sang et composants sanguins - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion (3.3.3.)	509
Sang et produits du sang - nécessaire pour transfusion (3.3.7.)	516
Sang humain - récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié, et renfermant une solution anticoagulante (3.3.6.)	515
Sang humain et produits du sang - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients (3.3.2.) ..	505
Sang humain et produits du sang - matériaux pour récipients (3.3.1.)	505
Sang humain et produits du sang - récipients stériles en matière plastique (3.3.4.)	512
Sang humain et produits du sang - récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.3.5.)	514
Sang humain (solutions anticoagulantes et de conservation du).....	4117
Sanguisorbe (racine de)	1744
Saponification - indice (2.5.6.)	183
Saquinavir (mésilate de)	4036
Sarrasin	1745
Sauge d'Espagne (huile essentielle de)	1747
Sauge officinale (feuille de)	1748
Sauge sclarée (huile essentielle de)	1749
Sauge (teinture de)	1750
Sauge trilobée (feuille de)	1750
Saule (écorce de)	1751
Saule (écorce de), extrait sec d'	1753
Saumon d'élevage (huile de).....	4038
Schisandra de Chine (fruit de).....	1754
Scopolamine	4040
Scopolamine (bromhydrate de)	4042
Scopolamine (butylbromure de)	4043
Scutellaria baicalensis (racine de)	1755
Sécabilité des comprimés.....	982
Section Caractères dans les monographies (5.11.)	829
Sécurité virale (5.1.7.)	689
Sélamectine pour usage vétérinaire	4045
Sélégiline (chlorhydrate de).....	4046
Sélénium (disulfure de)	4048
Sélénium pour préparations homéopathiques	1856
Semi-microdosage de l'eau (2.5.12.)	185
Semi-solides (préparations buccales)	992
Semi-solides (préparations) pour application cutanée	1014
Semi-solides (préparations vétérinaires) pour usage oral..	1019
Séné (feuille de), extrait sec titré de.....	1760
Séné (foliole de)	10.1-4630
Séné (fruit de)	10.1-4632
Sérine.....	4048
Seringues en matière plastique non réutilisables, stériles (3.3.8.)	518
Serpotet	1761
Serratula coronata (partie aérienne de)	1763
Sertaconazole (nitrate de).....	4050
Sertraline (chlorhydrate de)	4051
Sérum bovin	4053
Sésame (huile de) raffinée.....	4055
Sestamibi-technétium- ^{99m} Tc (solution injectable de)	1364
Sévoflurane	4057
Shampooings	997
SI - Unités du Système International utilisées dans la Pharmacopée et correspondance avec d'autres unités (1.)	3
Sildénafil (citrate de)	4058
Silice colloïdale anhydre	4060
Silice colloïdale hydratée.....	4061
Silice hydrophobe colloïdale	4061
Silice pour usage dentaire	4062
Silicone (huile de) utilisée comme lubrifiant (3.1.8.)	473
Silicone-élastomère pour fermetures et tubulures (3.1.9.) ..	473
Siméticone	4063
Simvastatine	4064
Sinomenium (tige de).....	1764
Sirops.....	999
Sitagliptine (comprimés de)	4068
Sitagliptine (phosphate de) monohydraté	4067
(S)-Lactique (acide)	3271
Sodium (acétate [1- ¹¹ C] de), solution injectable d'	1329
Sodium (acétate de) trihydraté	4069
Sodium (alendronate de) trihydraté	4070
Sodium (alginate de)	4072
Sodium (amidotrizoate de)	4073
Sodium (aminosalicylate de) dihydraté	4074
Sodium (aurothiomalate de)	4075
Sodium (benzoate de)	4076
Sodium (bicarbonate de)	4077
Sodium (bromure de).....	4078
Sodium (calcium édétate de)	4079
Sodium (calcium pentétate de) pour préparations radiopharmaceutiques	1327
Sodium (caprylate de)	4080
Sodium (carbonate de)	4081
Sodium (carbonate de) décahydraté	4081
Sodium (carbonate de) monohydraté	4082
Sodium (chlorure de)	4082
Sodium (chromate (⁵¹ Cr) de), solution stérile de	1330
Sodium (citrate de)	4083
Sodium (cromoglicate de)	4084
Sodium (cyclamate de)	4085
Sodium (dihydrogénophosphate de) dihydraté	3793
Sodium (disulfite de)	4099
Sodium et de potassium (tartrate de) tétrahydraté	3858
Sodium (fluorure (¹⁸ F) de), solution injectable de.....	1331
Sodium (fluorure de)	4087
Sodium (fusidate de)	4087
Sodium (glycérophosphate de) hydraté	4090
Sodium (hyaluronate de)	4091
Sodium (hydrogénophosphate de)	3791
Sodium (hydrogénophosphate de) dihydraté	3791
Sodium (hydrogénophosphate de) dodécahydraté	3792
Sodium (hydroxyde de)	4093
Sodium (iodohippurate (¹²³ I) de), solution injectable d'....	1332
Sodium (iodohippurate (¹³¹ I) de), solution injectable d'....	1333
Sodium (iodohippurate de) dihydraté pour préparations radiopharmaceutiques	1333
Sodium (iodure (¹²³ I) de) pour radiomarquage, solution d'	1334
Sodium (iodure (¹²³ I) de), solution injectable d'	1335
Sodium (iodure (¹³¹ I) de) à usage diagnostique, capsules d'	1336

Sodium (iodure (^{131}I) de) à usage thérapeutique, capsules d'	1337	Solution concentrée de filgrastim	2846
Sodium (iodure (^{131}I) de) pour radiomarquage, solution d'	1338	Solution concentrée de follitropine	2926
Sodium (iodure (^{131}I) de), solution d'	1339	Solution concentrée de molgramostim	3517
Sodium (iodure de)	4094	Solution concentrée de somatropine	4137
Sodium (lactate de), solution de	4094	Solution concentrée de streptokinase	4171
Sodium (laurilsulfate de)	4097	Solution concentrée d'eptacog alfa (activé)	2808
Sodium (lauroylsarcosinate de) pour usage externe	4097	Solution concentrée d'érythropoïétine	2733
Sodium (métabisulfite de)	4099	Solution concentrée d'interféron alfa-2	3180
Sodium (molybdate (^{99}Mo) de, obtenu par fission), solution de	1340	Solution concentrée d'interféron bêta-1a	3183
Sodium (molybdate de) dihydraté	4099	Solution concentrée d'interféron gamma-1b	3185
Sodium (nitrite de)	4100	Solution concentrée d'oxytocine	3702
Sodium (nitroprussiate de)	4100	Solution d'albumine humaine	1908
Sodium (perborate de) hydraté	4101	Solution de chlorure de benzalkonium	2095
Sodium (pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de, non obtenu par fission), solution injectable de	1342	Solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) pour radiomarquage	1310
Sodium (pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de, obtenu par fission), solution injectable de	1343	Solution de chlorure d'yttrium (^{90}Y) pour radiomarquage	1370
Sodium (pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de, produit dans un accélérateur), solution injectable de	1344	Solution de cyanocobalamine (^{57}Co)	1290
Sodium (phénylbutyrate de)	4102	Solution de cyanocobalamine (^{58}Co)	1291
Sodium (phosphate (^{32}P) de), solution injectable de	1346	Solution de digluconate de chlorhexidine	2348
Sodium (picosulfate de)	4103	Solution de fluorure (^{18}F) pour radiomarquage	1309
Sodium (polystyrène sulfonate de)	4105	Solution de formaldéhyde à 35 pour cent	2932
Sodium (propionate de)	4106	Solution de lactate de sodium	4094
Sodium (pyrophosphate de) décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques	1347	Solution de lutécium (^{177}Lu) pour radiomarquage	1321
Sodium (salicylate de)	4106	Solution de molybdate (^{99}Mo) de sodium obtenu par fission	1340
Sodium (sélénite de)	4107	Solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent	3087
Sodium (sélénite de) pentahydraté	4107	Solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent	3087
Sodium (silicate de) et d'aluminium	1940	Solution de (S)-lactate de sodium	4095
Sodium ((S)-lactate de), solution de	4095	Solution de trinitrate de glycéryle	3019
Sodium (stéarate de)	4108	Solution d'iodure (^{123}I) de sodium pour radiomarquage	1334
Sodium (sulfate de) anhydre	4109	Solution d'iodure (^{131}I) de sodium	1339
Sodium (sulfate de) décahydraté	10.1-4767	Solution d'iodure (^{131}I) de sodium pour radiomarquage	1338
Sodium (sulfite de)	4111	Solution d'oxine indiée (^{111}In)	1325
Sodium (sulfite de) heptahydraté	4111	Solution en vrac de phosphate de tyrosine pour usage vétérinaire	4407
Sodium (tétrachloroaurate de) dihydraté pour préparations homéopathiques	1833	Solution injectable d'acétate de sodium ([1^{-11}C])	1329
Sodium (thiosulfate de)	4112	Solution injectable d'albumine humaine iodée (^{125}I)	1281
Sodium (valproate de)	4112	Solution injectable d'albumine humaine-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1348
Soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1390	Solution injectable d'alovudine (^{18}F)	1282
Soja (huile de) hydrogénée	4114	Solution injectable d'ammoniaque (^{13}N)	1284
Soja (huile de) raffinée	4114	Solution injectable de bicisate-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1350
Soja (phospholipides de) pour préparations injectables	3797	Solution injectable de chlorure de strontium (^{89}Sr)	1347
Solidage	1766	Solution injectable de chlorure de thallium (^{201}Tl)	1369
Solidage verge d'or	1767	Solution injectable de choline ([1^{-11}C]méthyl)	1286
Solide - masse volumique (2.2.42.)	83	Solution injectable de citrate de gallium (^{67}Ga)	1310
Solide-eau (interactions) : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.)	428	Solution injectable de fludésoxyglucose (^{18}F)	1293
Solides - masse volumique par pycnométrie à gaz (2.9.23.) ..	394	Solution injectable de flumazénil (N -[1^{-11}C]-méthyl)	1296
Solides cristallins - caractérisation par microcalorimétrie et calorimétrie en solution (2.2.61.)	126	Solution injectable de fluorocholine (^{18}F)	1297
Solides cristallins et partiellement cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.)	411	Solution injectable de fluorodopa (^{18}F) préparée par substitution électrophile	1299
Solides partiellement cristallins et cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.)	411	Solution injectable de fluorodopa (^{18}F) préparée par substitution nucléophile	1301
Solides poreux - mouillabilité, notamment des poudres (2.9.45.)	440	Solution injectable de fluoroéthyl-L-tyrosine (^{18}F)	1304
Solidification - point (2.2.18.)	37	Solution injectable de fluoromisonidazole (^{18}F)	1307
Solifénacine (succinate de)	4115	Solution injectable de fluorure (^{18}F) de sodium	1331
Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles (2.8.10.) ..	333	Solution injectable de gallium (^{68}Ga) édotréotide	1312
Solution buvable de défériprome	2529	Solution injectable de gluconate-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1354
Solution buvable de lacosamide	3269	Solution injectable de L-méthionine ([1^{-11}C]méthyl)	1323
Solution concentrée d'ammoniaque	1982	Solution injectable de mébrofénine - technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	10.1-4615
Solution concentrée d'aprotinin	2014	Solution injectable de médronate-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1357
Solution concentrée de facteur IX de coagulation humain (ADNr)	2819	Solution injectable de mertiatide-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1358
Solution concentrée de facteur VIIa de coagulation humain (ADNr)	2808	Solution injectable de pentétate d'indium (^{111}In)	1315
		Solution injectable de pentétate-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1361
		Solution injectable de pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium non obtenu par fission	1342
		Solution injectable de pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium obtenu par fission	1343
		Solution injectable de pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium produit dans un accélérateur	1344

Solution injectable de phosphate (³² P) de sodium	1346
Solution injectable de pyrophosphate d'étain et de technétium (^{99m} Tc)	1362
Solution injectable de raclopride ([¹¹ C]méthoxy)	1328
Solution injectable de sestamibi-technétium (^{99m} Tc)	1364
Solution injectable de somatropine	4139
Solution injectable de soufre colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)	1365
Solution injectable de succimère-technétium (^{99m} Tc)	1366
Solution injectable de sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)	1367
Solution injectable de xénon (¹³³ Xe)	1370
Solution injectable d'eau tritée (³ H)	1293
Solution injectable d'édétate de chrome (⁵¹ Cr)	1287
Solution injectable d'étain colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)	1350
Solution injectable d'étilfénine-technétium (^{99m} Tc)	1351
Solution injectable d'examtazime-technétium (^{99m} Tc)	1353
Solution injectable d'iobenguane (¹²³ I)	1316
Solution injectable d'iobenguane (¹³¹ I) à usage diagnostique	1317
Solution injectable d'iobenguane (¹³¹ I) à usage thérapeutique	1317
Solution injectable d'iodohippurate (¹²³ I) de sodium	1332
Solution injectable d'iodohippurate (¹³¹ I) de sodium	1333
Solution injectable d'iodométhylnorcholestérol (¹³¹ I)	1319
Solution injectable d'iodure (¹²³ I) de sodium	1335
Solution injectable d'oxidronate-technétium (^{99m} Tc)	1360
Solution stérile de chromate (⁵¹ Cr) de sodium	1330
Solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain	4117
Solutions buccales et suspensions buccales	992
Solutions concentrées pour hémodialyse	4126
Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des)	4120
Solutions concentrées pour hémodialfiltration et pour hémodiafiltration	4121
Solutions, émulsions et suspensions buvables	998
Solutions, émulsions et suspensions intra-utérines	995
Solutions, émulsions et suspensions rectales	1013
Solutions, émulsions et suspensions vaginales	1017
Solutions et suspensions intra-utérines (comprimés) pour	995
Solutions étalons pour essais limites (4.1.2.)	648
Solutions gingivales	992
Solutions intra-utérines à diluer	995
Solutions pour bains de bouche	992
Solutions pour conservation d'organes	4123
Solutions pour dialyse péritonéale	4124
Solutions pour gargarisme	992
Solutions pour hémodialyse	4126
Solutions pour hémodialfiltration et pour hémodiafiltration	4129
Solutions pour lavage nasal	1001
Solutions pour lavage ophtalmique	1002
Solutions tampons (4.1.3.)	653
Solutions titrées (4.2.2.)	660
Solvants résiduels - identification et contrôle (2.4.24.)	10.1-4599
Solvants résiduels (5.4.)	775
Somatostatine	4131
Somatotropine	4132
Somatotropine pour préparation injectable	4134
Somatotropine (solution concentrée de)	4137
Somatotropine (solution injectable de)	4139
Sommité fleurie de reine des prés	1734
Sophora (bouton floral de)	1769
Sophora flavescens (racine de)	1771
Sophora (fleur de)	1772
Sorbique (acide)	4140
Sorbitan (laurate de)	4141
Sorbitan (oléate de)	4141
Sorbitan (palmitate de)	4142
Sorbitan (sesquioléate de)	4143
Sorbitan (stéarate de)	4143
Sorbitan (trioléate de)	4144
Sorbitol	4145
Sorbitol liquide (cristallisble)	4146
Sorbitol liquide (non cristallisble)	4147
Sorbitol liquide partiellement déshydraté	4148
Sotalol (chlorhydrate de)	4149
Souci	10.1-4635
Soufre colloïdal (solution injectable de) et de technétium (^{99m} Tc)	1365
Soufre (dioxyde de) (2.5.29.)	191
Soufre pour préparations homéopathiques	1859
Soufre pour usage externe	4150
Spectinomycine (dichlorhydrate de) pentahydraté	4150
Spectinomycine (sulfate de) tétrahydraté pour usage vétérinaire	4153
Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23.)	40
Spectrométrie de fluorescence-X (2.2.37.)	71
Spectrométrie de masse (2.2.43.)	84
Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (2.2.58.)	118
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33.) ..	63
Spectrométrie d'émission atomique (2.2.22.)	39
Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (2.2.57.)	116
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24.)	43
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25.)	46
Spectroscopie dans le proche infrarouge (2.2.40.)	77
Spectroscopie Raman (2.2.48.)	10.1-4594
Sphères de sucre	4155
Sphéroïdes et granulés - friabilité (2.9.41.)	434
Spiramycine	4156
Spirapril (chlorhydrate de) monohydraté	4158
Spironolactone	4160
Squalane	10.1-4767
Squalène	4164
Stanneux (chlorure) dihydraté	2367
Stanozolol	4165
Staphysagria pour préparations homéopathiques	1856
Statistique (analyse) des résultats des dosages et essais biologiques (5.3.)	743
Stavudine	4166
Stéarique (acide)	4168
Stéariques (macrogolglycérides)	3368
Stéaryl (fumarate de) sodique	4169
Stéarylique (alcool)	4170
Stéphania (racine de)	1776
Stériles (produits) - indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de (5.1.2.)	672
Stériles (produits) - méthodes de préparation (5.1.1.)	669
Stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses - concept F_0 (5.1.5.)	679
Stérilité - indications sur l'application de l'essai (5.1.9.)	691
Stérilité (2.6.1.)	205
Stérols dans les huiles grasses (2.4.23.)	162
Stomates et indice stomatique (2.8.3.)	331
Stramoine (feuille de)	1777
Stramoine (poudre titrée de)	1778
Streptokinase (solution concentrée de)	4171
Streptomycine (sulfate de)	4173
Strontium (⁸⁹ Sr) (chlorure de), solution injectable de	1347
Sublinguaux (comprimés)	993
Substances étalons pour volumétrie (4.2.1.)	659
Substances étalons pour volumétrie (4.2.1.)	10.1-4607
Substances éthoxylées - éthylèneglycol et diéthylèneglycol (2.4.30.)	176
Substances hypotensives (2.6.11.)	215
Substances oxydantes (2.5.30.)	192
Substances pour usage pharmaceutique	963
Substances pour usage pharmaceutique - contrôle des impuretés (5.10.)	823

Substances pour usage pharmaceutique et préparations pharmaceutiques non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.)	678
Substances végétales	935
Substitution de méthode(s) <i>in vitro</i> aux méthodes <i>in vivo</i> pour le contrôle de la qualité des vaccins (5.2.14.)	738
Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3.)	704
Succimère-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)	1366
Succinicum acidum pour préparations homéopathiques..	1859
Sucralfate	4174
Sucralose	4175
Sucre (sphères de)	4155
Sucres - essai limite du plomb (2.4.10.)	154
Sufentanil	4177
Sufentanil (citrate de)	4179
Sulbactam sodique	4180
Sulfacétamide sodique	4182
Sulfadiazine	4183
Sulfadiméthoxine	4185
Sulfadiméthoxine sodique pour usage vétérinaire	4186
Sulfadimidine	4187
Sulfadoxine	4189
Sulfafurazol	4190
Sulfaguanidine	4191
Sulfamérazine	4192
Sulfaméthizol.....	10.1-4768
Sulfaméthoxazole	4193
Sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire	4195
Sulfanilamide.....	4196
Sulfasalazine	4196
Sulfate d'iobenguane pour préparations radiopharmaceutiques	1318
Sulfate ferreux desséché	4198
Sulfate ferreux heptahydraté	4199
Sulfates (2.4.13.)	155
Sulfathiazol	4200
Sulfinpyrazone.....	4201
Sulfobutylbétadex sodique	4202
Sulfur pour préparations homéopathiques.....	1859
Sulfurique (acide)	4205
Sulindac	4206
Sulpiride	4207
Sultamicilline.....	4209
Sultamicilline (tosilate de) dihydraté	4211
Sumatriptan (succinate de)	4213
Suppositoires	1013
Suppositoires et ovules - désagrégation (2.9.2.)	353
Suppositoires lipophiles - temps de ramolissement (2.9.22.)	393
Sureau (fleur de)	1780
Surface spécifique par adsorption gazeuse (2.9.26.)	400
Surface spécifique par perméabilité à l'air (2.9.14.)	373
Suspension injectable de macrosalb-technétium (^{99m}Tc) ...	1355
Suspension injectable de microsphères-technétium (^{99m}Tc)	1359
Suspension injectable d'insuline-zinc	3179
Suspension injectable d'insuline-zinc amorphe	3178
Suspension injectable d'insuline-zinc cristalline	3179
Suspensions buccales et solutions buccales	992
Suspensions et solutions intra-utérines (comprimés) pour..	995
Suspensions, solutions et émulsions intra-utérines	995
Sutures, catgut stérile	1375
Sutures, catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1387
Sutures, fil de lin stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1388
Sutures, fil de polyamide stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1388
Sutures, fil de poly(téraphthalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1389
Sutures, fils non résorbables stériles	1377
Sutures, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1389
Sutures, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles	1380
Sutures, fils résorbables synthétiques tressés stériles	1382
Sutures, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1390
Suxaméthonium (chlorure de)	4215
Suxibuzone	4216
Symboles et abréviations (1).....	3
Syncytial (virus) respiratoire bovin - vaccin vivant ..	10.2-4954
Systèmes de libération intraruminaux	1020
T	
Tableau de comparaison des filtres de verre fritté (2.1.2.)	17
Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne (5.7.)	805
Tables alcoométriques (5.5.)	785
Tacalcitol monohydraté	4221
Tacrolimus monohydraté	4222
Tadalafil	4225
Taille des particules - analyse par diffraction de la lumière laser (2.9.31.)	404
Talc	4227
Tamis (2.1.4.)	18
Tamisage - classification granulométrique des poudres (2.9.12.)	372
Tamisage analytique - estimation de la distribution granulométrique (2.9.38.)	424
Tamoxifène (citrate de)	4229
Tampons auriculaires	991
Tampons médicamenteux	1020
Tampons rectaux	1014
Tampons vaginaux médicamenteux	1018
Tamsulosine (chlorhydrate de)	4231
Tanins dans les drogues végétales (2.8.14.)	337
Tannique (acide)	4233
Tapentadol (chlorhydrate de)	4233
Tartrique (acide)	4235
Technétium (^{99m}Tc) (albumine humaine-), solution injectable d'	1348
Technétium (^{99m}Tc) (bicisate-), solution injectable de ..	1350
Technétium (^{99m}Tc) (étain colloïdal et de), solution injectable d'	1350
Technétium (^{99m}Tc) (étifénine-), solution injectable d' ..	1351
Technétium (^{99m}Tc) (examétazime-), solution injectable d'	1353
Technétium (^{99m}Tc) (gluconate-), solution injectable de ..	1354
Technétium (^{99m}Tc) (macrosalb-), suspension injectable de ..	1355
Technétium (^{99m}Tc) (mébrofénine-), solution injectable de ..	10.1-4615
Technétium (^{99m}Tc) (médronate-), solution injectable de ..	1357
Technétium (^{99m}Tc) (mertiatide-), solution injectable de ..	1358
Technétium (^{99m}Tc) (microsphères-), suspension injectable de ..	1359
Technétium (^{99m}Tc) (oxidronate-), solution injectable d' ..	1360
Technétium (^{99m}Tc) (pentéate-), solution injectable de ..	1361
Technétium (^{99m}Tc) (pyrophosphate d'étain et de), solution injectable de ..	1362
Technétium (^{99m}Tc) (sestamibi-), solution injectable de ..	1364
Technétium (^{99m}Tc) (soufre colloïdal et de), solution injectable de ..	1365
Technétium (^{99m}Tc) (succimère-), solution injectable de ..	1366
Technétium (^{99m}Tc) (sulfure de rhénium colloïdal et de), solution injectable de ..	1367
Techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21)..	236
Techniques de séparation chromatographique (2.2.46.) ..	88
Tégument de la graine d'ispaghul	1594
Téicoplanine	4236
Teinture d'arnica	1436
Teinture de benjoin de Sumatra	1466

Teinture de benjoin du Laos.....	1467
Teinture de gentiane	1563
Teinture de myrrhe	1653
Teinture de ratanhia	1731
Teinture de sauge	1750
Teinture de tormentille	1790
Teinture de valériane	1797
Teinture d'épicarpe et de mésocarpe d'orange amère	1671
Teinture d'orange amère (épicarpe et mésocarpe).....	1671
Teinture titrée de feuille de belladone.....	1463
Teinture titrée de piment de Cayenne	1698
Teinture titrée d'ipécacuanha	1593
Teinture titrée d'opium	1669
Teintures	938
Teintures mères pour préparations homéopathiques.....	1809
Telmisartan	4238
Témazépam.....	4240
Temoe lawacq.....	1781
Témozolomide.....	4242
Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles (2.9.22.)	393
Teneur en eau dans les gaz (2.5.28.)	191
Teneur en éthanol (2.9.10.).....	368
Teneur (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.6.)	365
Ténosynovite virale aviaire - vaccin vivant.....	10.2-4946
Ténoxicam	4243
Térazosine (chlorhydrate de) dihydraté	4245
Terbinafine (chlorhydrate de)	4247
Terbutaline (sulfate de)	4248
Terconazole.....	4250
Térébenthine (huile essentielle de)	1783
Terfénadine	4251
Tériparatide	4253
Terlipressine	4255
Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques (5.2.1.)	701
Terpine monohydratée	4257
Testostérone.....	10.1-4773
Testostérone (décanoate de)	4260
Testostérone (énanotate de).....	4262
Testostérone (isocaproate de).....	4264
Testostérone (propionate de).....	4265
Tétanique - tirage de l'activité du vaccin adsorbé (2.7.8.)	297
Tétanique - vaccin adsorbé	1120
Tétanique - vaccin pour usage vétérinaire	1211
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1065
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1067
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1052
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1055
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1057
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1058
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé.....	1072
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1069
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé.....	1071
Tétanique, diphtérique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1073
Tétanique, diphtérique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1075
Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé	1050
Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1051
Tétanique (immunoglobuline humaine).....	3143
Tétanique (immunosérum) pour usage humain.....	1272
Tétanique (immunosérum) pour usage vétérinaire.....	1277
Tétaniques et diphtériques - indice de flocculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.)	320
Tétracaïne	4266
Tétracaïne (chlorhydrate de)	4267
Tétracosactide.....	4269
Tétracycline	4270
Tétracycline (chlorhydrate de)	4271
Tétrafluoroborate de tétramibi-cuivre pour préparations radiopharmaceutiques	1288
Tétranitrate de pentaérythrityle dilué	3737
Tétr-O-acétyl-mannose (triflate de) pour préparations radiopharmaceutiques	1368
Tétrazépam	4273
Tétryzoline (chlorhydrate de).....	4274
Textes généraux sur la microbiologie (5.1.)	669
Textes généraux sur les produits biologiques (5.2.)	701
Thalleux (²⁰¹ Tl) (chlorure), solution injectable de.....	1369
Thallium (²⁰¹ Tl) (chlorure de), solution injectable de.....	1369
Thé vert	1784
Théobromine	4275
Théophylline	4276
Théophylline monohydratée	4280
Théophylline-éthylènediamine	4277
Théophylline-éthylènediamine hydratée	4279
Thermique - analyse (2.2.34.)	66
Thermogravimétrie (2.2.34.)	66
Thiamazol	4281
Thiamine (chlorhydrate de)	4283
Thiamine (nitrate de)	4284
Thiamphénicol	4286
Thiocolchicoside cristallisé dans l'éthanol	4287
Thiocolchicoside hydraté	10.1-4774
Thioctique (acide)	4291
Thiomersal	4292
Thiopental et carbonate sodiques	4293
Thioridazine	4295
Thioridazine (chlorhydrate de)	4296
Thréonine	4298
Thym	1786
Thym type thymol (huile essentielle de)	1788
Thymol	4299
Tiabendazole	4300
Tiamuline (hydrogénofumarate de) pour usage vétérinaire	4301
Tiamuline pour usage vétérinaire	4303
Tianeptine sodique	4306
Tiapride (chlorhydrate de)	4307
Tiaprofénique (acide)	10.1-4777
Tibolone	4310
Ticarcilline sodique	4311
Ticlopidine (chlorhydrate de)	4313
Tige d'akebia	1411
Tige de Clematis armandii	1507
Tige de prêle	1720
Tige de sinomenium	1764
Tigécycline	4315
Tilidine (chlorhydrate de) hémihydraté	4316
Tilleul (fleur de)	1789
Timolol (maléate de)	4318
Tinidazole	4320

Tinzaparine sodique	4321	Triéthanolamine.....	4385
Tioconazole	4322	Triéthyle (citrate de)	4372
Tiotropium (bromure de) monohydraté	4323	Triflate de tétra-O-acétyl-mannose pour préparations radiopharmaceutiques	1368
Tisanes (plantes pour)	949	Trifluopérazine (chlorhydrate de)	4373
Tisanes (préparations instantanées pour)	950	Triflusal	4374
Titane (dioxyde de)	4324	Triglycérides à chaîne moyenne.....	4375
Titrage ampérométrique (2.2.19.)	38	Triglycérides d'acides oméga-3	3657
Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières (2.7.7.)	297	Triglycérol (diisostéarate de)	4376
Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire (2.7.16.)	309	Trihexyphénidyle (chlorhydrate de)	4376
Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A (2.7.14.)	307	Trimébutine (maléate de)	4377
Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr) (2.7.15.)	309	Trimétazidine (dichlorhydrate de)	4379
Titrage de l'activité du vaccin diptérique adsorbé (2.7.6.)	292	Triméthadione	4380
Titrage de l'activité du vaccin tétanique adsorbé (2.7.8.)	297	Triméthoprime	4381
Titrage de l'activité <i>in vivo</i> du vaccin poliomylétique inactivé (2.7.20.)	313	Trimipramine (maléate de)	4383
Titrage de l'antithrombine III humaine (2.7.17.)	312	Tri-n-butyle (phosphate de)	4370
Titrage de l'héparine (2.7.5.)	291	Trolamine	4385
Titrage des interférons (5.6.)	799	Trométamol	4387
Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie (2.7.28.)	321	Tropicamide	4387
Titrage microbiologique des antibiotiques (2.7.2.)	284	Tropiséttron (chlorhydrate de)	4389
Titrage potentiométrique (2.2.20.)	38	Trospium (chlorure de)	4391
Titrage voltamétrique (2.2.65.)	130	Troxérutine	4392
Titrages biologiques (2.7.)	283	Trypsine	4393
Titrages complexométriques (2.5.11.)	184	Tryptophane	4394
Titre en hémagglutinines anti-A et anti-B (2.6.20.)	235	Tube capillaire - détermination de la viscosité (2.2.9)	29
Tizanidine (chlorhydrate de)	4326	Tube capillaire - détermination du point de fusion (2.2.14.)	35
Tobramycine	4327	Tube capillaire ouvert - détermination du point de fusion (2.2.15.)	35
Tocophérol, <i>RRR</i> -α-	4329	Tuberculine aviaire (dérivé protéinique purifié de)	4397
Tocophérol, tout- <i>rac</i> -α-	4330	Tuberculine bovine (dérivé protéinique purifié de)	4398
Tocophéryle (acétate de), <i>RRR</i> -α-	4331	Tuberculine (dérivé protéinique purifié de) pour usage humain	4399
Tocophéryle (acétate de), tout- <i>rac</i> -α-	4333	Tuberculine (vieille) pour usage humain	4401
α-Tocophéryle (concentrat d'acétate d'), forme pulvérulente	4334	Tubes détecteurs de gaz (2.1.6.)	19
Tocophéryle (hydrogénosuccinate de), DL-α-	4335	Tubes pour essais comparatifs (2.1.5.)	19
Tocophéryle (hydrogénosuccinate de), <i>RRR</i> -α-	4337	Tubulures et fermetures - silicone-élastomère (3.1.9.)	473
Tolbutamide	4339	Tubulures et récipients destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale - poly(éthylène-acétate de vinyle) (3.1.7.)	471
Tolfénamic acid (acide)	4340	Tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.3.3.)	509
Tolnaftate	4342	Tyrosine (phosphate de) pour usage vétérinaire	4402
Toltérodine (tartrate de)	4343	Tyrosine (phosphate de) pour usage vétérinaire, solution en vrac de	4407
Toluènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives (2.5.40.)	200	Tyrosine pour usage vétérinaire	4411
Topiramate	4345	Tyrosine (tartrate de) pour usage vétérinaire	4416
Torasémide	4346	Typhoïdique - vaccin	1121
Tormentille	1790	Typhoïdique - vaccin polyosidique	1122
Tormentille (teinture de)	1790	Typhoïdique - vaccin vivant, oral, souche Ty 21a	1123
Tosylchloramide sodique	4348	Typhoïdique polyosidique et hépatite A (inactivé, adsorbé) - vaccin	1041
Tournesol (huile de) raffinée	4348	Tyrosine	4421
tout- <i>rac</i> -α-Tocophérol	4330	Tyrothricine	4422
tout- <i>rac</i> -α-Tocophéryle (acétate de)	4333		
Toxine botulinique type A pour préparation injectable	4349		
Toxine botulinique type B pour préparation injectable	4350		
Toxine coquelucheuse résiduelle (2.6.33.)	260		
Tramadol (chlorhydrate de)	4352		
Tramazoline (chlorhydrate de) monohydraté	4354		
Trandolapril	4355		
Tranexamique (acide)	10.1-4778		
Transdermiques (dispositifs)	984		
Trapidil	4357		
Tréhalose dihydraté	4358		
Trétinoïne	4360		
Triacétine	4361		
Triamcinolone	4362		
Triamcinolone (acétonide de)	4363		
Triamcinolone (hexacétonide de)	4365		
Triamtérène	4366		
Tribénoside	4367		
Tributyle (acétylcitrate de)	4369		
Trichloroacétique (acide)	4371		
Triclabendazole pour usage vétérinaire	4371		
		U	
		Ubidécarénone	4427
		Ultraviolet - lampes à rayonnement (2.1.3.)	17
		Ultraviolet et visible - spectrophotométrie d'absorption (2.2.25.)	46
		Uncaria rhynchophylla (rameau d') avec épines	1791
		Undécylénique (acide)	4428
		Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.)	403
		Uniformité de masse des préparations unidoses (2.9.5.)	364
		Uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6.)	365
		Uniformité des préparations unidoses - démonstration à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)	443
		Uniformité des préparations unidoses (2.9.40.)	431
		Unités du Système International (SI) utilisées dans la Pharmacopée et correspondance avec d'autres unités (1.)	3
		Urée	4429

Urofollitropine	4429	Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1071
Urokinase.....	4431	Vaccin diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé.....	1073
Ursodésoxycholique (acide)	4432	Vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1075
Urtica dioica pour préparations homéopathiques.....	1860	Vaccin du papillomavirus humain (ADNr).....	1076
V		Vaccin grippal inactivé à virion entier	1086
Vaccin BCG cryodesséché	1026	Vaccin grippal inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires	1087
Vaccin botulinique pour usage vétérinaire	1143	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	1090
Vaccin cholérique oral inactivé	1028	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface)	1080
Vaccin conjugué de l'haemophilus type b	1029	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires)	1081
Vaccin conjugué méningococcique groupe C	1031	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal) ..	1084
Vaccin coquelucheux à cellules entières - titrage de l'activité (2.7.7.)	297	Vaccin grippal nasal vivant.....	10.2-4893
Vaccin coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité (2.7.16.)	309	Vaccin haemophilus type b et méningococcique groupe C conjugué	1094
Vaccin coquelucheux adsorbé à cellules entières.....	1033	Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire ..	10.2-4901
Vaccin coquelucheux (adsorbé, copurifié, acellulaire).....	1035	Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire ..	10.2-4902
Vaccin coquelucheux (adsorbé, multicomposé, acellulaire)	1036	Vaccin inactivé de la calicivirose du chat	1153
Vaccin de Clostridium chauvoei pour usage vétérinaire ...	1143	Vaccin inactivé de la chlamydirose du chat	1154
Vaccin de Clostridium novyi (type B) pour usage vétérinaire.....	1144	Vaccin inactivé de la colibacille néonatale des porcelets ..	1155
Vaccin de Clostridium perfringens pour usage vétérinaire.....	1146	Vaccin inactivé de la colibacille néonatale des ruminants ..	1156
Vaccin de Clostridium septicum pour usage vétérinaire... ..	1148	Vaccin inactivé de la diarrhée virale bovine	1160
Vaccin de la fièvre charbonneuse pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture)	1038	Vaccin inactivé de la fièvre aphthuse pour ruminants ..	1161
Vaccin de l'hépatite A - titrage de l'activité (2.7.14.).....	307	Vaccin inactivé de la grippe équine	1163
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)	1039	Vaccin inactivé de la grippe porcine	1165
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique polyosidique	1041	Vaccin inactivé de la leptospirose bovine	1167
Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé.....	1042	Vaccin inactivé de la leptospirose canine	1169
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, virosomal)	1043	Vaccin inactivé de la leucose féline	1170
Vaccin de l'hépatite B (ADNr)	1046	Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc ..	10.2-4904
Vaccin de l'hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité (2.7.15.)	309	Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés ..	10.2-4905
Vaccin diphtérique adsorbé	1048	Vaccin inactivé de la maladie entérique de la bouche rouge pour la truite arc-en-ciel	1175
Vaccin diphtérique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.6.)	292	Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin ..	10.2-4907
Vaccin diphtérique adsorbé, à teneur réduite en antigène..	1049	Vaccin inactivé de la mannheimiose bovine	1177
Vaccin diphtérique adsorbé pour adultes et adolescents ...	1049	Vaccin inactivé de la mannheimiose des moutons	1178
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé	1050	Vaccin inactivé de la panleucopénie infectieuse du chat ..	1180
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1051	Vaccin inactivé de la parvovirose canine	1181
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé pour adultes et adolescents.....	1051	Vaccin inactivé de la parvovirose porcine ..	10.2-4908
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé.....	1065	Vaccin inactivé de la pasteurellose des moutons	1184
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1067	Vaccin inactivé de la pneumonie enzootique porcine ..	1185
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé..	1052	Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) ..	10.2-4909
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé.....	1055	Vaccin inactivé de la rhinite atrophique progressive du porc ..	1188
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé.....	1057	Vaccin inactivé de la rhinotrachéite infectieuse bovine ..	1191
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé ..	1058	Vaccin inactivé de la rhinotrachéite virale du chat ..	1192
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060	Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Enteritidis pour le poulet	1193
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1062	Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Typhimurium pour le poulet	1194
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières), adsorbé	1072	Vaccin inactivé de la vibrioïde des eaux froides pour salmonidés ..	1195
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé), adsorbé	1069	Vaccin inactivé de la vibrioïde pour salmonidés ..	1197

Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furonculose pour salmonidés.....	1206
Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la nécrose pancréatique infectieuse pour salmonidés	1207
Vaccin méningococcique groupes A, C, W135 et Y conjugué.....	1097
Vaccin méningococcique polyosidique.....	1099
Vaccin pneumococcique polyosidique.....	1100
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué adsorbé..	1102
Vaccin poliomyélitique inactivé	1104
Vaccin poliomyélitique inactivé - titrage de l'activité <i>in vivo</i> (2.7.20.)	313
Vaccin poliomyélitique oral.....	1107
Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire	1209
Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires	1112
Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux, vivant.....	1115
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux, vivant.....	1116
Vaccin rougeoleux vivant.....	1117
Vaccin rubéoleux vivant.....	1119
Vaccin tétanique adsorbé	1120
Vaccin tétanique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.8.)	297
Vaccin tétanique pour usage vétérinaire	1211
Vaccin typhoïdique.....	1121
Vaccin typhoïdique polyosidique	1122
Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a	1123
Vaccin varicelleux vivant	1125
Vaccin vivant de <i>Bordetella bronchiseptica</i> pour le chien..	1213
Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire.....	10.2-4914
Vaccin vivant de la brucellose (<i>Brucella melitensis</i> souche Rev. 1) pour usage vétérinaire	1216
Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire.....	10.2-4916
Vaccin vivant de la calicivirose du chat	10.2-4918
Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet	10.2-4920
Vaccin vivant de la fièvre jaune.....	10.2-4895
Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire.....	10.2-4924
Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour administration parentérale	10.2-4926
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien ..	10.2-4928
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés	10.2-4929
Vaccin vivant de la maladie de Marek.....	10.2-4930
Vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin.....	10.2-4932
Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat	10.2-4935
Vaccin vivant de la parvovirose canine	10.2-4936
Vaccin vivant de la peste du canard.....	10.2-4938
Vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures cellulaires	10.2-4939
Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)	10.2-4940
Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine.....	10.2-4942
Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde	10.2-4944
Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat.....	10.2-4945
Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire	10.2-4946
Vaccin vivant de la variole	1130
Vaccin vivant de la variole des gallinacés	10.2-4947
Vaccin vivant de l'adénovirose canine	10.2-4923
Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet	10.2-4933
Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.....	10.2-4949
Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I..	10.2-4950
Vaccin vivant des oreillons	1135
Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin	10.2-4952
Vaccin vivant du virus parainfluenza canin	10.2-4953
Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin ..	10.2-4954
Vaccin vivant du zona	1136
Vaccin vivant oral à rotavirus	1138
Vaccin vivant oral de la rage pour renards et chiens viverrins	10.2-4955
Vaccin vivant oral de la salmonellose à <i>Salmonella Enteritidis</i> pour le poulet	1258
Vaccin vivant oral de la salmonellose à <i>Salmonella</i> Typhimurium pour le poulet	1261
Vaccin vivant sporulé de la fièvre charbonneuse pour usage vétérinaire	1263
Vaccins - dosage des composants par immunonéphéломétrie (2.7.35.)	327
Vaccins - élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité (5.2.2.)	701
Vaccins adsorbés - dosage de l'aluminium (2.5.13.)	186
Vaccins adsorbés - dosage du calcium (2.5.14.)	186
Vaccins et immunosérum - dosage du phénol (2.5.15.)	186
Vaccins et immunosérum vétérinaire - évaluation de l'efficacité (5.2.7.)	716
Vaccins et immunosérum vétérinaire - évaluation de l'innocuité (5.2.6.)	713
Vaccins inactivés pour usage vétérinaire - élevages sains de poulets pour la production (5.2.13.)	10.2-4878
Vaccins polyosidiques - dosage de l'acide sialique (2.5.23.) ..	188
Vaccins polyosidiques - dosage des acides nucléiques (2.5.17.)	186
Vaccins polyosidiques - dosage des acides uroniques (2.5.22.)	188
Vaccins polyosidiques - dosage des hexosamines (2.5.20.) ..	187
Vaccins polyosidiques - dosage des méthylpentoses (2.5.21.)	188
Vaccins polyosidiques - dosage des O-Acétyle (2.5.19.) ..	187
Vaccins polyosidiques - dosage des protéines (2.5.16.) ..	186
Vaccins polyosidiques - dosage du phosphore (2.5.18.) ..	187
Vaccins polyosidiques - dosage du ribose (2.5.31.)	192
Vaccins polyosidiques conjugués pour usage humain - protéines vectrices pour la production (5.2.11.)	732
Vaccins pour usage humain	966
Vaccins pour usage humain - substrats cellulaires utilisés pour la production (5.2.3.)	704
Vaccins pour usage humain, polyosidiques conjugués - protéines vectrices pour la production (5.2.11.)	732
Vaccins pour usage vétérinaire - cultures cellulaires pour la production (5.2.4.)	10.2-4869
Vaccins pour usage vétérinaire	10.2-4884
Vaccins vitaux pour usage humain - essai des agents étrangers (2.6.16.)	10.2-4859
Vaccins vitaux vivants - essai de neurovirulence (2.6.18.) ..	234
Vaginales (préparations)	1016
Valaciclovir (chlorhydrate de)	4437
Valaciclovir (chlorhydrate de) hydraté	4440
Valériane (extrait aqueux sec de)	1792
Valériane (extrait hydroalcoolique sec de)	1793
Valériane (racine de)	1794
Valériane (racine de) divisée	1796
Valériane (teinture de)	1797
Valine	4442
Valnémuline (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire ..	4444
Valproïque (acide)	4446
Valsartan	4447
Vancomycine (chlorhydrate de)	4448
Vanilline	4452
Vardénafil (chlorhydrate de) trihydraté	4453
Varech	1798
Varicelle (immunoglobuline humaine de la)	3132
Varicelle (immunoglobuline humaine de la) pour administration par voie intraveineuse	3133
Varicelleux - vaccin vivant	1125
Varicelleux, rougeoleux, des oreillons et rubéoleux - vaccin vivant	1116
Variole - vaccin vivant	1130
Variole des gallinacés - vaccin vivant	10.2-4947
Vaseline blanche	4454
Vaseline jaune	4455

Vecteurs adénoviraux pour usage humain	843
Vecteurs associés aux adénovirus pour usage humain	849
Vecteurs dérivés de retroviridae pour usage humain.....	847
Vecteurs plasmidiques pour usage humain	840
Vecteurs plasmidiques pour usage humain - cellules bactériennes utilisées pour la production	842
Vecteurs poxviraux pour usage humain	845
Vecteurs recombinants.....	839
Vécuronium (bromure de).....	4456
Védaprofène pour usage vétérinaire	4457
Végétales (drogues).....	935
Végétales (drogues) - préparations à base de	950
Végétales (drogues) pour préparations homéopathiques ..	1808
Végétales (huiles grasses).....	941
Végétales (substances)	935
Venins d'hyménoptères pour produits allergènes	4458
Venlafaxine (chlorhydrate de).....	4459
Vérapamil (chlorhydrate de)	4461
Verre - récipients pour usage pharmaceutique (3.2.1.).....	491
Verre fritté - filtres (2.1.2.).....	17
Verveine odorante (feuille de).....	1799
Verveine officinale	1800
Viabilité et numération des cellules nucléées (2.7.29.).....	322
Vibrioise - vaccin inactivé pour salmonidés	1197
Vibrioise des eaux froides - vaccin inactivé pour salmonidés.....	1195
VICH (5.8.).....	815
Vigabatrine	4463
Vinblastine (sulfate de)	4464
Vincamine.....	4465
Vincristine (sulfate de).....	4466
Vindésine (sulfate de).....	4468
Vinorelbine (tartrate de).....	4470
Vinpocétine	4472
Vipère européenne (immunosérum antivenimeux de)....	1267
Virale (sécurité) (5.1.7.)	689
Viro-inactivation, plasma humain (mélange de) traité pour	3828
Virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires - principes de détection au moyen de méthodes de culture (2.6.37.).....	10.2-4861
Viscosité - méthode au tube capillaire (2.2.9).....	29
Viscosité - méthode de viscosimètre rotatif (2.2.10.)	30
Viscosité - méthodes du viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante (2.2.49.)	103
Viscosité (2.2.8.).....	29
Visible et ultraviolet - spectrophotométrie d'absorption (2.2.25.)	46
Vitamine A	4473
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme huileuse..	4475
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme pulvéru-lente	4476
Vitamine A synthétique (concentrat de), solubilisat/émulsion	4477
Voltamétrique - titrage (2.2.65.)	130
Volume extractible pour les préparations parentérales - essai (2.9.17.)	376
Volumétrie - substances étalons (4.2.1.)	659
Volumétrie - substances étalons (4.2.1.)	10.1-4607
Volumétrie (4.2.).....	659
Voriconazole.....	4479
W	
Warfarine sodique	4483
Warfarine sodique clathrate	4484
X	
Xénon (¹³³ Xe) (solution injectable de).....	1370
Xylazine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire.....	4489
Xylitol	4490
Xylométazoline (chlorhydrate de)	10.1-4783
Xylose	4493
Y	
Yohimbine (chlorhydrate de)	4497
Yttrium (⁹⁰ Y) (chlorure d') pour radiomarquage, solution de	1370
Z	
Zanamivir hydraté	10.1-4787
Zanthoxylum bungeanum (péricarpe de).....	1802
Zidovudine	4502
Zinc (acétate de) dihydraté.....	4505
Zinc (acéexamate de)	4506
Zinc (chlorure de).....	4507
Zinc (gluconate de).....	4508
Zinc (oxyde de)	4508
Zinc (stéarate de)	4509
Zinc (sulfate de) heptahydraté	4510
Zinc (sulfate de) hexahydraté	4510
Zinc (sulfate de) monohydraté	4511
Zinc (undécylénate de)	4511
Ziprasidone (chlorhydrate de) monohydraté	4512
Ziprasidone (mésilate de) trihydraté	4514
Zolédronique (acide) monohydraté	10.1-4788
Zolmitriptan	4518
Zolpidem (tartrate de)	10.1-4790
Zona - vaccin vivant	1136
Zopiclone	4521
Zuclopentixol (décanoate de)	4523

<i>α-1-Proteinasi inhibitor humanum</i>	3158	<i>Acidum pipemicum trihydricum</i>	3812
A		<i>Acidum salicylicum</i>	4034
<i>Abacaviri sulfas</i>	1865	<i>Acidum (S)-lacticum</i>	3271
<i>Abelmoschi corolla</i>	1397	<i>Acidum sorbicum</i>	4140
<i>Absinthii herba</i>	1399	<i>Acidum stearicum</i>	4168
<i>Acaciae gummi</i>	1574	<i>Acidum succinicum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1859
<i>Acaciae gummi dispersione desiccatum</i>	3024	<i>Acidum sulfuricum</i>	4205
<i>Acamprosatum calcicium</i>	1866	<i>Acidum tartaricum</i>	4235
<i>Acanthopanax gracilistyl cortex</i>	1400	<i>Acidum thiocticum</i>	4291
<i>Acarbosum</i>	1867	<i>Acidum tiaprofenicum</i>	10.1 -4777
<i>Acari ad producta allergenica</i>	1869	<i>Acidum tolafenamicum</i>	4340
<i>Acetobutololi hydrochloridum</i>	1870	<i>Acidum tranexamicum</i>	10.1 -4778
<i>Aceclofenacum</i>	1872	<i>Acidum trichloroaceticum</i>	4371
<i>Acemetacinum</i>	1874	<i>Acidum undecylenicum</i>	4428
<i>Acesulfamum kalicum</i>	1876	<i>Acidum ursodeoxycholicum</i>	4432
<i>Acetazolamidum</i>	1877	<i>Acidum valproicum</i>	4446
<i>Acetonum</i>	1879	<i>Acidum zoledronicum monohydricum</i>	10.1 -4788
<i>Acetylcholini chloridum</i>	1880	<i>Acitretinum</i>	1893
<i>Acetylcysteinum</i>	1881	<i>Adapalenum</i>	1894
<i>β-Acetyl digoxinum</i>	1882	<i>Adeninium</i>	1896
<i>Acetylenum (1 per centum) in nitrogenio intermixtum</i>	1885	<i>Adenosinum</i>	1897
<i>Achyranthis bidentatae radix</i>	1402	<i>Adeps A 3-O-desacyl-4'-monophosphorylatus</i>	3323
<i>Aciclovirum</i>	1891	<i>Adeps lanae</i>	3033
<i>Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisati 1:1 dispersio 30 per centum</i>	2484	<i>Adeps lanae cum aqua</i>	3037
<i>Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1</i>	2483	<i>Adeps lanae hydrogenatus</i>	3038
<i>Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:1</i>	2485	<i>Adeps solidus</i>	3005
<i>Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:2</i>	2486	<i>Adeps solidus cum additamentis</i>	3006
<i>Acidum 4-aminobenzoicum</i>	1971	<i>Adonis vernalis ad praeparationes homoeopathicas</i>	10.1 -4639
<i>Acidum aceticum glaciale</i>	1878	<i>Adrenalinini tartras</i>	1900
<i>Acidum acetyl salicylicum</i>	1886	<i>Adrenalinum</i>	1899
<i>Acidum adipicum</i>	1898	<i>Aer medicinalis</i>	1902
<i>Acidum alginicum</i>	1918	<i>Aer medicinalis artificiosus</i>	1904
<i>Acidum amidotrizoicum dihydricum</i>	1963	<i>Aether</i>	2773
<i>Acidum aminocaproicum</i>	1973	<i>Aether anaestheticus</i>	2773
<i>Acidum ascorbicum</i>	2028	<i>Aetherolea</i>	940
<i>Acidum asparticum</i>	2034	<i>Agar</i>	1407
<i>Acidum benzoicum</i>	2105	<i>Agni casti fructus</i>	1558
<i>Acidum boricum</i>	2150	<i>Agni casti fructus extractum siccum</i>	1559
<i>Acidum caprylicum</i>	2232	<i>Agrimoniae herba</i>	1409
<i>Acidum chenodeoxycholicum</i>	2331	<i>Akebiae caulis</i>	1411
<i>Acidum citricum</i>	2411	<i>Alaninum</i>	1905
<i>Acidum citricum monohydricum</i>	2412	<i>Albendazolum</i>	1906
<i>Acidum edeticum</i>	2685	<i>Albumini humani solutio</i>	1908
<i>Acidum etacrynicum</i>	2759	<i>Alchemillae herba</i>	1413
<i>Acidum folicum hydricum</i>	2918	<i>Alcohol 2,4-dichlorobenzyllicus</i>	2574
<i>Acidum formicum</i>	2933	<i>Alcohol benzyllicus</i>	2107
<i>Acidum fusidicum</i>	2952	<i>Alcohol cetyllicus</i>	2329
<i>Acidum glutamicum</i>	3002	<i>Alcohol cetyllicus et stearyllicus</i>	2323
<i>Acidum hydrochloridum concentratum</i>	2351	<i>Alcohol cetyllicus et stearyllicus emulsificans A</i>	2324
<i>Acidum hydrochloridum dilutum</i>	2351	<i>Alcohol cetyllicus et stearyllicus emulsificans B</i>	2326
<i>Acidum iopanoicum</i>	3198	<i>Alcohol isopropyllicus</i>	3224
<i>Acidum ioxaglicum</i>	3205	<i>Alcohol oleicus</i>	3646
<i>Acidum lacticum</i>	3270	<i>Alcohol stearyllicus</i>	4170
<i>Acidum lactobionicum</i>	3273	<i>Alcoholes adipis lanae</i>	1910
<i>Acidum maleicum</i>	3397	<i>Alcuronii chloridum</i>	1910
<i>Acidum malicum</i>	3397	<i>Alfacalcidolum</i>	1912
<i>Acidum medronicum ad radiopharmaceutica</i>	1322	<i>Alfadexum</i>	1913
<i>Acidum mefenamicum</i>	3415	<i>Alfentanili hydrochloridum hydricum</i>	1915
<i>Acidum nalidixicum</i>	3557	<i>Alfuzosini hydrochloridum</i>	1916
<i>Acidum nicotinicum</i>	3596	<i>Alimemazini hemitartras</i>	1918
<i>Acidum niflumicum</i>	3599	<i>Allantoinum</i>	1920
<i>Acidum nitricum</i>	3610	<i>Allii sativi bulbi pulvis</i>	1410
<i>Acidum oleicum</i>	3645	<i>Allium sativum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1829
<i>Acidum oxolinicum</i>	3688	<i>Allopurinolum</i>	1921
<i>Acidum palmiticum</i>	3711	<i>Almagatum</i>	1923
<i>Acidum phosphoricum concentratum</i>	3799	<i>Almotriptani malas</i>	10.1 -4643
<i>Acidum phosphoricum dilutum</i>	3799	<i>Aloe barbadensis</i>	1414
<i>Acidum picricum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1855	<i>Aloe capensis</i>	1415
		<i>Aloes extractum siccum normatum</i>	1416
		<i>Alovudini (¹⁸F) solutio inyectabilis</i>	1282
		<i>Alprazolamum</i>	1924
		<i>Alprenololi hydrochloridum</i>	1926
		<i>Alprostadiolum</i>	1927

Alteplasum ad inyectabile	1929	Aprotininum	2011
Althaeae folium	1578	Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim	4120
Althaeae radix	1579	Aqua ad extracta praeparanda	2675
Altizidum	10.1-4644	Aqua ad inyectabile	2676
Alumen	1944	Aqua purificata	2679
Aluminii chloridum hexahydricum	1934	Aquae (¹⁵ O) solutio inyectabilis	1292
Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem	1934	Aquae tritiateae (³ H) solutio inyectabilis	1293
Aluminii magnesii silicas	1938	Arachidis oleum hydrogenatum	2016
Aluminii natrii silicas	1940	Arachidis oleum raffinatum	2017
Aluminii oxidum hydricum	1935	Argenti nitras	2018
Aluminii phosphas hydricus	1937	Argentum colloide ad usum externum	2018
Aluminii phosphatis liquamen	1936	Arginini aspartas	2020
Aluminii stearas	1941	Arginini hydrochloridum	2021
Aluminii sulfas	1943	Argininum	2019
Alverini citras	1944	Argon	2022
Amanita phalloides ad praeparationes homoeopathicas	1827	Aripiprazolum	2023
Amantadini hydrochloridum	1946	Arnicae flos	1434
Ambroxoli hydrochloridum	1948	Arnicae tinctura	1436
Amfetamini sulfas	1949	Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas	1833
Amikacini sulfas	1967	Articaini hydrochloridum	2025
Amikacinum	1965	Ascorbylis palmitas	2030
Amiloridi hydrochloridum dihydricum	10.1-4645	Asparaginum monohydricum	10.1-4646
Aminoglutethimidum	1974	Aspartatum	2032
Amiodaroni hydrochloridum	1975	Astragali mongholici radix	1441
Amisulpridum	1977	Atazanaviri sulfas	10.1-4648
Amitriptylini hydrochloridum	1979	Atenololum	10.1-4651
Amlodipini besilas	1980	Atomoxetini hydrochloridum	2041
Ammoniae (¹⁵ N) solutio inyectabilis	1284	Atorvastatinum calcicum trihydricum	2043
Ammoniae solutio concentrata	1982	Atovaquonum	2045
Ammonii bromidum	1983	Atractylodis lanceae rhizoma	1443
Ammonii carbonas ad praeparationes homoeopathicas	1830	Atractylodis macrocephalae rhizoma	1445
Ammonii chloridum	1984	Atracurii besilas	2046
Ammonii glycyrrhizas	1984	Atropa belladonna ad praeparationes homoeopathicas	1834
Ammonii hydrogenocarbonas	1982	Atropini sulfas	2051
Ammonio methacrylatis copolymerum A	2488	Atropinum	2049
Ammonio methacrylatis copolymerum B	2489	Aucklandiae radix	1450
Amobarbitalum	1985	Aurantii amari epicarpii et mesocarpii tinctura	1671
Amobarbitalum natricum	1986	Aurantii amari epicarpium et mesocarpium	1671
Amomi fructus	1417	Aurantii amari flos	1674
Amomi fructus rotundus	1419	Aurantii dulcis aetheroleum	1672
Amorolfini hydrochloridum	1987	Auricularia	990
Amoxicillinum natricum	1989	Azaperonum ad usum veterinarium	2053
Amoxicillinum trihydricum	1992	Azathioprinum	2054
Amphotericinum B	1994	Azelastini hydrochloridum	2055
Ampicillinum	1996	Azithromycinum	2056
Ampicillinum natricum	1998		
Ampicillinum trihydricum	2001		
Amygdalae oleum raffinatum	1945		
Amygdalae oleum virginale	1946		
Amyla hydroxyethyla	1959		
Amylmetacresolum	2003		
Amylum hydroxypropylum	1955		
Amylum hydroxypropylum pregelificatum	1956		
Amylum pregelificatum	1958		
Anamirta coccus ad praeparationes homoeopathicas	1837		
Anastrozolum	2004		
Andrographidis herba	1421		
Anemarrhenae asphodeloides rhizoma	1423		
Angelicae archangelicae radix	1424		
Angelicae dahuricae radix	1426		
Angelicae pubescens radix	1428		
Angelicae sinensis radix	1430		
Anisi aetheroleum	1432		
Anisi fructus	1431		
Anisi stellati aetheroleum	1453		
Anisi stellati fructus	1452		
Antazolini hydrochloridum	2006		
Anticorpora monoclonalia ad usum humanum	932		
Antithrombinum III humanum densatum	2007		
Apis mellifera ad praeparationes homoeopathicas	1832		
Apomorphini hydrochloridum hemihydricum	2009		
Aprepitantum	2010		
Aprotinini solutio concentrata	2014		

B

Bacampicillini hydrochloridum	2067
Bacitracinum	2069
Bacitracinum zincum	2073
Baclofenum	2077
Ballotae nigrae herba	1455
Balsamum peruvianum	1457
Balsamum tolutanum	1457
Bambuteroli hydrochloridum	2078
Barbitalum	2080
Barii chloridum dihydricum ad praeparationes homoeopathicas	1834
Barii sulfas	2080
BCG ad immunocurationem	1025
Beclometasoni dipropionas	2081
Beclometasoni dipropionas monohydricum	2084
Belamcandae chinensis rhizoma	1458
Belladonnae folii extractum siccum normatum	1461
Belladonnae folii tinctura normata	1463
Belladonnae folium	1460
Belladonnae pulvis normatus	1464
Benazeprili hydrochloridum	2087
Bendroflumethiazidum	2088
Benperidolum	2089
Benserazidi hydrochloridum	2091

Bentonitum	2092	Cabergolinum	2187
Benzalkonii chloridi solutio.....	2095	Cadmii sulfas hydricus ad praeparationes homoeopathicas.....	1836
Benzalkonii chloridum	2093	Calcifediolum monohydricum	2192
Benzathini benzylpenicillinum tetrahydricum	2097	Calcii acetas	2201
Benzathini phenoxyethylpenicillinum tetrahydricum	2100	Calcii ascorbas	2203
Benzbromarorum	2101	Calcii carbonas	2203
Benzethonii chloridum.....	2103	Calcii chloridum dihydricum	2204
Benzocainum	10.1-4655	Calcii chloridum hexahydricum	2205
Benzoe sumatranus	1465	Calcii dobesilas monohydricus	2206
Benzoe tonkinensis	1467	Calcii fluoridum ad praeparationes homoeopathicas	1836
Benzois sumatrani tinctura	1466	Calcii folinas hydricus	2207
Benzois tonkinensis tinctura	1467	Calcii glucoheptonas	2209
Benzoylis peroxidum cum aqua.....	3755	Calcii gluconas	2210
Benzydamini hydrochloridum	2105	Calcii gluconas ad inyectabile	2211
Benzylis benzoas	2107	Calcii gluconas anhydricus	2211
Benzylpenicillinum kalicum	2109	Calcii glycerophosphas	2213
Benzylpenicillinum naticum	2113	Calcii hydrogenophosphas	2214
Benzylpenicillinum procainum monohydricum	2111	Calcii hydrogenophosphas dihydricus	2215
Betacarotenum	2115	Calcii hydroxidum	2216
Betadexam	2117	Calcii iodidum tetrahydricum ad praeparationes homoeopathicas	1837
Betahistini dihydrochloridum	2119	Calcii lactas	2217
Betahistini mesilas	2120	Calcii lactas monohydricus	2217
Betamethasoni acetas	2123	Calcii lactas pentahydricus	2218
Betamethasoni dipropionas	2125	Calcii lactas trihydricus	2218
Betamethasoni natrii phosphas	2127	Calcii laevulinas dihydricus	2222
Betamethasoni valeras	2129	Calcii levofolinas hydricus	2219
Betamethasonum	2121	Calcii pantothenas	2223
Betaxololi hydrochloridum	2131	Calcii stearas	2224
Betulae folium	1475	Calcii sulfas dihydricus	2226
Bezafibratum	2132	Calcipotriolum	2193
Bicalutamidum	2133	Calcipotriolum monohydricum	2195
Bifonazolum	2135	Calcitoninum salmonis	2198
Biotinum	2136	Calcitriolum	2200
Biperideni hydrochloridum	2138	Calendulae flos	10.1-4635
Bisacodylum	2140	Camelliae sinensis non fermentata folia	1784
Bismuthi subcarbonas	2141	Camphora racemica	2228
Bismuthi subgallas	2142	Candesartanum cilexetili	2229
Bismuthi subnitras ponderosus	2143	Capecitabinum	2231
Bismuthi subsalicylas	2144	Capsici extractum spissum normatum	1696
Bisoprololi fumaras	2145	Capsici fructus	1694
Bistortae rhizoma	1468	Capsici oleoresina raffinata et normata	1697
Bleomycini sulfas	2147	Capsici tinctura normata	1698
Boldi folii extractum siccum	1472	Capsulae	980
Boldi folium	1471	Captotrilum	2234
Boldinum	2149	Carbacholum	2236
Boraginis officinalis oleum raffinatum	2151	Carbamazepinum	2237
Borax	2150	Carbasalatum calcicum	2238
Brimonidini tartras	2151	Carbidopum	2240
Bromazepamum	2153	Carbimazolum	2242
Bromhexini hydrochloridum	2154	Carbo activatus	2330
Bromocryptini mesilas	2155	Carbocisteinum	2243
Bromoperidoli decanoas	2159	Carbomera	2244
Bromoperidolum	2158	Carbonei dioxidum	2245
Brompheniramini maleas	2161	Carbonei monoxidum	2247
Brotizolamum	2162	Carbonei monoxidum (¹⁵ O)	1285
Budesonidum	2163	Carbonei monoxidum (5 per centum) in nitrogenio intermixtum	2248
Bufexamacum	2166	Carboplatinum	2248
Buflomedili hydrochloridum	2167	Carboprostum trometamolum	2249
Bumetanidum	2169	Carboxymethylamylum naticum A	2250
Bupivacaini hydrochloridum	2170	Carboxymethylamylum naticum B	2252
Bupleuri radix	1481	Carboxymethylamylum naticum C	2253
Buprenorphini hydrochloridum	2174	Carisoprodolum	2254
Buprenorphinum	2172	Carmellosum	2255
Buserelinum	2176	Carmellosum calcicum	2256
Buspironi hydrochloridum	2177	Carmellosum naticum	2256
Busulfanum	2180	Carmellosum naticum conexum	2498
Butylhydroxyanisolum	2182	Carmellosum naticum substitutum humile	2257
Butylhydroxytoluenum	2183	Carmustinum	2258
Butylis parahydroxybenzoas	2180	Carprofenum ad usum veterinarium	2260
C		Carageenanum	2262
C1-esterasi inhibitor humanus	3157		

Carteololi hydrochloridum.....	2263	Chlorphenamini maleas	2358
Carthami flos.....	1491	Chlorpromazini hydrochloridum	2359
Carthami oleum raffinatum.....	2264	Chlorprothixeni hydrochloridum	2361
Carvedilolum	2265	Chlortalidonum	2363
Carvi aetheroleum	1493	Chlortetracyclini hydrochloridum	10.1 -4659
Carvi fructus.....	1492	Cholecalciferoli pulvis	2372
Caryophylli floris aetheroleum.....	1510	Cholecalciferolum	2368
Caryophylli flos.....	1509	Cholecalciferolum densatum oleosum	2369
Cefaclorum.....	2266	Cholecalciferolum in aqua dispergibile	2370
Cefadroxilum monohydricum	2268	Cholesterolum	2374
Cefalexinum monohydricum	2269	Cholesterolum ad usum parenterale	2375
Cefalotinum natricum	2271	Cholini ($[^{11}\text{C}]$ méthyl) solutio inyectabilis	1286
Cefamandoli nafas	2272	Chondroitini natrii sulfas	2376
Cefapirinum natricum	2274	Chorda resorbilis sterilis	1375
Cefatrizinum propylen glycolum	2275	Chorda resorbilis sterilis in fuso ad usum veterinarium	1387
Cefazolinum natricum	2276	Chromii ($[^{51}\text{Cr}]$ edetatis solutio inyectabilis	1287
Cefepimi dihydrochloridum monohydricum	2279	Chymotrypsinum.....	2379
Cefiximum	2281	Ciclesonidum	2380
Cefoperazonum natricum	2282	Ciclopirox olaminum	2382
Cefotaximum natricum	2284	Ciclopiroxum	2381
Cefoxitinum natricum	2286	Ciclosporinum	2384
Cefpodoximum proxetili	2288	Cilastatinum natricum	2385
Cefprozilum monohydricum	2290	Cilazaprilum	2387
Cefradinum	2292	Cimetidini hydrochloridum	2390
Ceftazidimum pentahydricum	2294	Cimetidinum	2388
Ceftazidimum pentahydricum et natrii carbonas ad inectabile	2296	Cimicifugae rhizoma	1404
Ceftriaxonum natricum	2299	Cinchocaini hydrochloridum	2392
Cefuroximum axetili	2300	Cinchonae cortex	1727
Cefuroximum natricum	2302	Cinchonae extractum fluidum normatum	1729
Celecoxibum	2303	Cineolum	2394
Celiprololi hydrochloridum	2304	Cinnamomi cassiae aetheroleum	1488
Cellulae stirpes haematopoieticae humanae	2306	Cinnamomi cortex	1489
Cellulosi acetas	2308	Cinnamomi zeylanici corticis aetheroleum	1490
Cellulosi acetas butyras	2307	Cinnamomi zeylanici folii aetheroleum	1487
Cellulosi acetas phthalas	2309	Cinnarizinum	2395
Cellulosi pulvis	2310	Ciprofibratum	2396
Cellulosum microcristallinum	2314	Ciprofloxacini hydrochloridum	2399
Cellulosum microcristallinum et carmellosum natricum	2318	Ciprofloxacinum	2397
Centaurii herba	1498	Cisatracurii besilas	2402
Centellae asiaticae herba	1588	Cisplatinum	2406
Cera alba	2400	Citaloprami hydrobromidum	2408
Cera carnauba	2260	Citaloprami hydrochloridum	2409
Cera flava	2401	Citri reticulatae aetheroleum	1620
Cetirizini dihydrochloridum	2318	Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium	1619
Cetobemidoni hydrochloridum	2320	Citronellae aetheroleum	1506
Cetostearyl isononanoas	2321	Cladribinum	2413
Cetrimidum	2327	Clarithromycinum	2415
Cetylisis palmitas	2328	Clazurilum ad usum veterinarium	2417
Cetylpyridinii chloridum	2330	Clebopridi malas	2419
Chamomillae romanae flos	1486	Clemastini fumaras	2420
Chelidonii herba	1502	Clematidis armandii caulis	1507
Chinidini sulfas	3945	Clenbuteroli hydrochloridum	2422
Chinini hydrochloridum	3947	Clindamycini hydrochloridum	2423
Chinini sulfas	3949	Clindamycini phosphas	2425
Chitosani hydrochloridum	2333	Clioquinolum	2428
Chlorali hydras	2334	Clobazamum	2429
Chlorambucilum	2335	Clobetasoli propionas	10.1 -4661
Chloramphenicoli natrii succinas	2339	Clobetasoli butyras	2432
Chloramphenicoli palmitas	2338	Clofaziminum	2435
Chloramphenicolum	2336	Clofibratum	2436
Chlorcyclizini hydrochloridum	2340	Clomifenii citras	10.2 -4959
Chlordiazepoxidi hydrochloridum	2342	Clomipramini hydrochloridum	2438
Chlordiazepoxidum	2341	Clonazepamum	2440
Chlorhexidini diacetas	2343	Clonidini hydrochloridum	2441
Chlorhexidini digluconatis solutio	2348	Clopamidum	2442
Chlorhexidini dihydrochloridum	2346	Clopido greli besilas	2444
Chlormadinoni acetas	2351	Clopido greli hydrochloridum	2446
Chlorobutanolum	2353	Clopido greli hydrogenosulfas	2447
Chlorobutanolum hemihydricum	2355	Closantelum natricum dihydricum ad usum veterinarium	2451
Chlorocresolum	2356	Clotrimazolum	2453
Chloroquinini phosphas	2357	Cloxacillinum natricum	2454
Chloroquinini sulfas	2357	Clozapinum	2456

Cocaini hydrochloridum.....	2457	Deferipronum	2527
Cocois oleum raffinatum	2458	Deferoxamini mesilas	2530
Cocoylis caprylocapras	2459	Delphinium staphisagria ad praeparationes homoeopathicas	1856
Codeini hydrochloridum dihydricum.....	2460	Dembrexini hydrochloridum monohydricum ad usum veterinarium	2533
Codeini phosphas hemihydricus	2464	Demeclocyclini hydrochloridum	10.1-4667
Codeini phosphas sesquihydricus.....	2467	Depropiini citras.....	2536
Codeinum monohydricum	2462	Dequalinii chloridum.....	2537
Codergocrinii mesilas	2469	Desfluranum	2538
Codonopsis radix.....	1511	Desipramini hydrochloridum	2540
Coffeinum	2189	Deslanosidum	2541
Coffeinum monohydricum	2190	Desloratadinum	2542
Coicis semen.....	1599	Desmopressinum	2543
Colae semen	1598	Desogestrelum	2545
Colchicinum	2470	Detomidini hydrochloridum ad usum veterinarium	2546
Colestyraminum	2472	Dexamethasoni acetas	2549
Colistimethatum natricum	2474	Dexamethasoni isonicotinas	2552
Colistini sulfas	2477	Dexamethasoni natrii phosphas	2553
Colophonium	1512	Dexamethasonum	2547
Compressi	982	Dexamfetamini sulfas	2555
Copolymerum macrogolo et alcoholi poly(vinylico) constatum.....	2490	Dexchlorpheniramini maleas	2557
Copolymerum methacrylatis butylati basicum.....	2482	Dexpanthenolum	2558
Copovidonum	2491	Dextranomerum	2563
Coptidis rhizoma	1512	Dextranum 1 ad injectabile	2559
Coriandri aetheroleum	1516	Dextranum 40 ad injectabile	2560
Coriandri fructus.....	1515	Dextranum 60 ad injectabile	2561
Corpora ad usum pharmaceuticum	963	Dextranum 70 ad injectabile	2562
Cortisoni acetas	2494	Dextrinum	2563
Corydalis rhizoma.....	1517	Dextromethorphanii hydrobromidum	2564
Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum..	1448	Dextromoramidi tartras	2566
Crataegi folii cum flore extractum siccum	1449	Dextropropoxypheni hydrochloridum	2566
Crataegi folium cum flore.....	1447	Diacetinum	2568
Crataegi fructus	10.1-4623	Diazepamum	2570
Cresolum crudum	2497	Diazoxidum	2571
Croci sativi stigma ad praeparationes homoeopathicas ..	1839	Dibrompropamidini diisetonas	2572
Crospovidonum	2499	Dibutylis phthalas	2573
Crotamitonum.....	2501	Diclavurilum ad usum veterinarium	2576
Cupri acetas monohydricus ad praeparationes homoeopathicas.....	1840	Diclofenacum kalicum	2577
Cupri sulfas.....	2502	Diclofenacum natricum	2579
Cupri sulfas pentahydricus.....	2503	Dicloxacillinum natricum	2580
Cupri tetramibi tetrafluoroboras ad radiofarmaceutica ..	1288	Dicycloverini hydrochloridum	2582
Cuprum ad praeparationes homoeopathicas	1841	Didanosinum	2583
Curcumae longae rhizoma	1519	Dienogestum	2585
Curcumae zanthorrhizae rhizoma	1781	Diethylcarbamazini citras	2586
Cyamopsis semenis pulvis.....	1575	Diethylenglycoli aether monoethylicus	2588
Cyanocobalamin (⁵⁷ Co) capsule.....	1289	Diethylenglycoli palmitostearas	2589
Cyanocobalamin (⁵⁷ Co) solutio	1290	Diethylis phthalas	2590
Cyanocobalamin (⁵⁸ Co) capsule	1290	Diethylstilbestrolum	2591
Cyanocobalamin (⁵⁸ Co) solutio	1291	Difloxacini hydrochloridum trihydricum ad usum veterinarium	2592
Cyanocobalaminum.....	2503	Digitalis purpurea ad praeparationes homoeopathicas ..	1842
Cyclizini hydrochloridum	2504	Digitalis purpureae folium	1522
Cyclopentolati hydrochloridum	2506	Digitoxinum	2594
Cyclophosphamidum	2507	Digoxinum	2595
Cynarae folii extractum siccum	1439	Dihydralazini sulfas hydricus	2598
Cynarae folium.....	1438	Dihydrocodeini hydrogenotartras	2600
Cyproheptadini hydrochloridum	2508	Dihydroergocristini mesilas	2601
Cyproteroni acetas	2509	Dihydroergotamini mesilas	2603
Cysteini hydrochloridum monohydricum	2511	Dihydrostreptomycini sulfas ad usum veterinarium	2606
Cystinum	2512	Dihydrotachysterolum	2608
Cytarabinum.....	2514	Dikalii clorazepas monohydricus	2449
D		Dikalii phosphas	3790
Dacarbazinum.....	2519	Diltiazemi hydrochloridum	2609
Dalteparinum natricum	2520	Dimenhydrinatum	2611
Danaparoidum natricum	2522	Dimercaprolum	2613
Dapsonum.....	2524	Dimethylacetamidum	2613
Daunorubicini hydrochloridum	2525	Dimethylis sulfoxidum	10.1-4668
D-Camphora	2226	Dimeticonum	2615
Decylis oleas	2527	Dimetindenii maleas	2616
Deferiproni compressi	2528	Dinatrii clodronas tetrahydricus	2433
Deferiproni solutio peroralis	2529	Dinatrii edetas	2684
		Dinatrii etidronas	2787

Dinatrii pamidronas pentahydricus.....	3712	Ephedrini racemici hydrochloridum	2704
Dinatrii phosphas.....	3791	Ephedrinum	2702
Dinatrii phosphas dihydricus.....	3791	Ephedrinum hemihydricum	2705
Dinatrii phosphas dodecahydricus	3792	Epinastini hydrochloridum	2706
Dinitrogenii oxidum	2062	Epirubicini hydrochloridum.....	2707
Dinoprostonum	2617	Eplerenonum.....	2708
Dinoprostum trometamolum	2619	Equiseti herba	1720
Dioscoreae nipponicae rhizoma.....	1523	Ergocaliferolum.....	2710
Dioscoreae oppositifoliae rhizoma.....	1525	Ergometrini maleas.....	10.1-4677
Diosminum	2620	Ergotaminini tartras.....	2713
Diphenhydramini hydrochloridum	2622	Erythritolum	2715
Diphenoxylati hydrochloridum.....	2623	Erythromycini estolas.....	2720
Dipivefrini hydrochloridum	2624	Erythromycini ethylsuccinas	2724
Diprophyllinum	10.1-4669	Erythromycini lactobionas	2726
Dipyridamolum	2627	Erythromycini stearas	2730
Dirithromycinum	2629	Erythromycinum	2716
Disopyramidi phosphas	2631	Erythropoietini solutio concentrata	2733
Disopyramidum.....	2630	Escitaloprami oxalas	10.1-4678
Disulfiramum	2633	Escitalopramum	2737
Dithranolum	2633	Eserini salicylas	2742
DL-Methioninum	3451	Esketamini hydrochloridum.....	2743
DL- α -Tocopherylis hydrogenosuccinas	4335	Esomeprazolum magnesicum dihydricum	2744
Dobutamini hydrochloridum	2635	Esomeprazolum magnesicum trihydricum	2746
Docetaxelum	2636	Esomeprazolum narticum	2748
Docetaxelum trihydricum	2638	Estradioli benzoas	2749
Dodecylis gallas	2641	Estradioli valeras	2752
Domperidoni maleas.....	2643	Estradiolum hemihydricum	2751
Domperidonum	2641	Estriolum.....	2754
Donepezili hydrochloridum.....	10.1-4670	Estrogeni coniuncti.....	2756
Donepezili hydrochloridum monohydricum	10.1-4672	Etamsylatum	2760
Dopamini hydrochloridum	2645	Etanerceptum.....	2761
Dopexamini dihydrochloridum	2646	Ethacridini lactas monohydricus	2766
Dorzolamidi hydrochloridum	2648	Ethambutoli hydrochloridum	2767
Dosulepini hydrochloridum	2650	Ethanolum (96 per centum)	2769
Doxaprami hydrochloridum	2651	Ethanolum anhydricum	2771
Doxazosini mesilas.....	2652	Ethinylestradiolum	2774
Doxepini hydrochloridum	2654	Ethionamidum.....	2776
Doxorubicini hydrochloridum	2655	Ethosuximidum	2777
Doxycyclini hyclas.....	2657	Ethylcellulosum.....	2779
Doxycyclinum monohydricum	2659	Ethyleniaminum.....	2784
Doxylamini hydrogenosuccinas	2660	Ethylene glycoli monopalmitostearas	2785
Dronedaroni hydrochloridum	2661	Ethylis acetas.....	2780
Dropiperidolum	2663	Ethylis oleas	2781
Drospirenonum	2664	Ethylis parahydroxybenzoas.....	2781
Drynariae rhizoma.....	1526	Ethylis parahydroxybenzoas narticus	2783
Duloxetini hydrochloridum.....	2666	Ethylmorphini hydrochloridum	2786
Dutasteridum.....	2668	Etilefrini hydrochloridum	2788
Dydrogesteronum	2670	Etodolacum	2789
E		Etofenamatum	2791
Ebastinum	2681	Etomidatum	2793
Echinaceae angustifoliae radix.....	1527	Etoposidum	2794
Echinaceae pallidae radix.....	1529	Eucalypti aetheroleum	1541
Echinaceae purpureae herba	1530	Eucalypti folium	1540
Echinaceae purpureae radix.....	1532	Eucommiae cortex	1542
Ecliptae herba	1534	Eugenolum	2797
Econazoli nitras.....	2683	Everolimus	2799
Econazolum	2682	Evodiae fructus	1544
Edrophonii chloridum.....	2686	Exemestanum	10.1-4681
Eleutherococci radix.....	1536		
Emedastini difumaras.....	2687	F	
Emplastrum transcutanea	984	Factor humanus von Willebrandi.....	2826
Enalaprilatum dihydricum.....	2688	Factor IX coagulationis humanus.....	2815
Enalaprili maleas	2690	Factor VII coagulationis humanus	2807
Enilconazolum ad usum veterinarium	2692	Factor VIII coagulationis humanus	2813
Enoxaparinum narticum.....	2693	Factor VIII coagulationis humanus (ADNr)	2814
Enoxolonum.....	2696	Factor XI coagulationis humanus	2825
Enrofloxacinum ad usum veterinarium	2697	Factoris IX coagulationis humani (ADNr) pulvis ad solutionem iniecatibilem	2816
Entacaponum.....	2698	Factoris IX coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata	2819
Entecavirum monohydricum	2700	Factoris VIIa coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata	2808
Ephedrae herba.....	1539		
Ephedrini hydrochloridum	2702		

Fagopyri herba.....	1745	Flurazepami monohydrochloridum	2894
Famotidinum	2827	Flurbiprofenum	2895
Febantelum ad usum veterinarium	2829	Fluspirilenum	2896
Felbinacum	2830	Flutamidum	2898
Felodipinum	2831	Fluticasoni propionas.....	2899
Felypressinum	2832	Flutrimazolum.....	2901
Fenbendazolum ad usum veterinarium	2833	Fluvastatinum natricum.....	2902
Fenbufenum	2834	Fluvoxamini maleas.....	2904
Fenofibratum	2836	Foeniculi amari fructus	1546
Fenoteroli hydrobromidum	2837	Foeniculi amari fructus aetheroleum	1547
Fentanyl citras	2840	Foeniculi amari herbae aetheroleum	1548
Fentanyl	2838	Foeniculi dulcis fructus	1551
Fenticonazoli nitras	2842	Follitropini solutio concentrata.....	2926
Ferri chloridum hexahydricum	2843	Follitropinum.....	2920
Ferrosi fumaras	2949	Formaldehydi solutio (35 per centum).....	2932
Ferrosi gluconas	2992	Formoteroli fumaras dihydricus	2934
Ferrosi sulfas desiccatus	4198	Foscarnetum natricum hexahydricum	2936
Ferrosi sulfas heptahydricus	4199	Fosfomycinum calcicum	2937
Ferrum ad praeparationes homoeopathicas	1843	Fosfomycinum natricum	2938
Fexofenadini hydrochloridum	2844	Fosfomycinum trometamolum	2940
Fibrini glutinum	2478	Fosinoprilum natricum	2941
Fibrinogenum humanum	2845	Fragmenta epithelii phaneraeque bestiarum ad producta allergenica	2944
Fila non resorbilia sterilia	1377	Framycetini sulfas	2945
Fila non resorbilia sterilia in fuso ad usum veterinarium ..	1389	Frangulae cortex	1476
Fila resorbilia synthetica monofilamenta sterilia	1380	Frangulae corticis extractum siccum normatum	1478
Fila resorbilia synthetica torta sterilia	1382	Fraxini chinensis cortex	10.1-4626
Filgrastimi solutio concentrata.....	2846	Fraxini folium	1554
Filgrastimi solutio inyectabilis	2849	Fructosum	2947
Filipendulae ulmariae herba.....	1734	Fucus vel Ascophyllum	1798
Filum bombycis tortum sterile in fuso ad usum veterinarium	1390	Fulvestrantum	2947
Filum ethyleni polyterephthalici sterile in fuso ad usum veterinarium	1389	Fumariae herba	1555
Filum lini sterile in fuso ad usum veterinarium	1388	Furosemidum	2950
Filum polyamidi sterile in fuso ad usum veterinarium	1388		
Finasteridum	2851	G	
Fingolimodi hydrochloridum	2853	Gabapentinum	2959
Fipronilum ad usum veterinarium	2854	Gadobutrolum monohydricum	2960
Flavoxati hydrochloridum	2855	Gadodiamidum hydricum	2962
Flecainidi acetas	2856	Galactosum	2966
Flubendazolum	2858	Galantamini hydrobromidum	2967
Flucloxacillinum magnesicum octahydricum	2859	Gallii (⁶⁷ Ga) citratis solutio inyectabilis	1310
Flucloxacillinum natricum	2861	Gallii (⁶⁸ Ga) chloridi solutio ad radio-signandum	1310
Fluconazolum	2863	Gallii (⁶⁸ Ga) edotreotidi solutio inyectabilis	1312
Flucytosinum	2864	Gammadexum	10.1-4693
Fludarabini phosphas	2866	Ganciclovirum	2971
Fludeoxyglucosi (¹⁸ F) solutio inyectabilis	1293	Gardeniae fructus	1595
Fludrocortisoni acetas	2868	Gastrodiae rhizoma	1557
Flumazenil (N-[¹¹ C]methyl) solutio inyectabilis	1296	Gefitinibum	2973
Flumazenilum	2870	Gelatina	2974
Flumequinum	2871	Gemcitabini hydrochloridum	2976
Flumetasoni pivalas	2872	Gemfibrozilum	2977
Flunarizini dihydrochloridum	2874	Gentamicini sulfas	2979
Flunitrazepamum	2875	Gentianae radix	1562
Flunixini megluminum ad usum veterinarium	2876	Gentianae tinctura	1563
Fluocinoloni acetonidum	2877	Gestodenum	2982
Fluocortoloni pivalas	10.1-4685	Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum ..	1565
Fluoresceinum	2881	Ginkgonis folium	1567
Fluoresceinum natricum	2882	Ginseng extractum siccum	1571
Fluoridi (¹⁸ F) solutio ad radio-signandum	1309	Ginseng radix	1569
Fluorocholoni (¹⁸ F) solutio inyectabilis	1297	Glibenclamidum	2984
Fluorodopae (¹⁸ F) ab electrophila substitutione solutio iectabilis	1299	Gliclazidum	2985
Fluorodopae (¹⁸ F) ab nucleophila substitutione solutio iectabilis	1301	Glimepiridum	2987
Fluoroethyl-L-tyrosini (¹⁸ F) solutio inyectabilis	1304	Glipizidum	2989
Fluoromisonidazoli (¹⁸ F) solutio inyectabilis	1307	Glossa	979
Fluorouracilum	2883	Glucagonum humanum	2991
Fluoxetini hydrochloridum	2885	Glucosamini hydrochloridum	2993
Flupentixoli dihydrochloridum	2887	Glucosamini sulfas kali chloridum	2995
Fluphenazini decanoas	10.1-4687	Glucosamini sulfas natrii chloridum	2996
Fluphenazini dihydrochloridum	2891	Glucosum	2997
Fluphenazini enantas	10.1-4688	Glucosum liquidum	2999
		Glucosum liquidum dispersione desiccatum	2999
		Glucosum monohydricum	3000

Glutathionum	3003	Hydrocortisoni hydrogenosuccinas	3085
Glycerol-formalum	3012	Hydrocortisonum	3080
Glyceroli dibehenas	3010	Hydrogenii peroxidum 3 per centum	3087
Glyceroli distearas	3011	Hydrogenii peroxidum 30 per centum	3087
Glyceroli monocaprylas	3013	Hydromorphoni hydrochloridum	3088
Glyceroli monocaprylocapras	3014	Hydroxocobalamini acetas	3089
Glyceroli monolinoleas	3015	Hydroxocobalamini chloridum	3091
Glyceroli mono-oleas	3016	Hydroxocobalamini sulfas	3092
Glyceroli monostearas 40-55	3017	Hydroxycarbamidum	3093
Glyceroli trinitratis solutio	3019	Hydroxylchloroquini sulfas	3094
Glycerolum	3008	Hydroxyethylcellulosum	3095
Glycerolum (85 per centum)	3009	Hydroxyethylis salicylas	3098
Glycinum	3020	Hydroxypropylbetadexum	3099
Glycopyrronii bromidum	3022	Hydroxypropylcellulosum	3101
Gonadorelini acetas	3028	Hydroxypropylcellulosum substitutum humile	3103
Gonadotrophinum chorionicum	3029	Hydroxyzini hydrochloridum	3105
Gonadotropinum sericum equinum ad usum veterinarium	3030	Hymecromonum	3106
Goserelinum	3031	Hymenopteri venena ad producta allergenica	4458
Gossypii oleum hydrogenatum	2496	Hyoscini butylbromidum	4043
Gramicidinum	3039	Hyoscini hydrobromidum	4042
Graminis rhizoma	1504	Hyoscinum	4040
Granisetroni hydrochloridum	3040	Hyoscyamini sulfas	3107
Granula ad praeparationes homoeopathicas	1825	Hyoscyamus niger ad praeparationes homoeopathicas	1847
Granula homoeopathica imbuta	1826	Hyperici herba	1647
Granula homoeopathica velata	1827	Hyperici herbae extractum siccum quantificatum	1649
Granulata	986	Hypericum perforatum ad praeparationes homoeopathicas	1848
Griseofulvinum	3042	Hypromellosi phthalas	3111
Guaiacolum	2964	Hypromellosum	3108
Guaifenesinum	3043		
Guanethidini monosulfas	3045		
Guar galactomannanum	3045		
Guaranae semen	1576		
H			
Halofantrini hydrochloridum	3049	I	
Haloperidoli decanoas	3051	Ibuprofenum	3115
Haloperidolum	3050	Ichthammolum	3117
Halothanum	3053	Idoxuridinum	3118
Hamamelidis cortex	1580	Iecoris aselli domestici oleum	2906
Hamamelidis folium	1581	Iecoris aselli oleum A	2910
Harpagophytii extractum siccum	1582	Iecoris aselli oleum B	2914
Harpagophytii radix	1582	Ifosfamidum	3119
Hedera helix ad praeparationes homoeopathicas	1844	Imatinibi mesilas	3121
Hederae folium	1604	Imidaclopridum ad usum veterinarium	3123
Helianthi annui oleum raffinatum	4348	Imipenemum monohydricum	3125
Helium	3055	Imipramini hydrochloridum	3126
Heparina massae molecularis minoris	3060	Immunoglobulinum anti-T lymphocitorum ex animali ad usum humanum	3127
Heparinum calcicum	3056	Immunoglobulinum humanum anti-D	3131
Heparinum natricum	3058	Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum intravenosum	3132
Heptaminoli hydrochloridum	3063	Immunoglobulinum humanum hepatitidis A	3133
Hexamidini diisetionas	3064	Immunoglobulinum humanum hepatitidis B	3134
Hexetidinum	3065	Immunoglobulinum humanum hepatitidis B ad usum intravenosum	3134
Hexylresorcinolum	3066	Immunoglobulinum humanum morbillicum	3142
Hibisci sabdariffae flos	1597	Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum	3135
Hippocastani semen	1621	Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	3137
Hippocastani seminis extractum siccum normatum	1623	Immunoglobulinum humanum normale ad usum subdermicum	3139
Histamini dihydrochloridum	3068	Immunoglobulinum humanum rabicum	3141
Histaminum ad praeparationes homoeopathicas	1845	Immunoglobulinum humanum rubellae	3143
Histidini hydrochloridum monohydricum	3070	Immunoglobulinum humanum tetanicum	3143
Histidinum	3069	Immunoglobulinum humanum varicellae	3132
Homatropini hydrobromidum	3071	Immunoglobulinum humanum varicellae ad usum intravenosum	3133
Homatropini methylbromidum	3073	Immunosera ad usum veterinarium	10.2-4881
Houttuyniae herba	1585	Immunosera ex animale ad usum humanum	943
Hyaluronidasum	3074	Immunoserum botulinicum	1267
Hydralazini hydrochloridum	3075	Immunoserum contra venena viperarum europaeorum	1267
Hydrargyi dichloridum	3432	Immunoserum diphthericum	1268
Hydrastis canadensis ad praeparationes homoeopathicas ..	1846	Immunoserum gangraenicum (<i>Clostridium novyi</i>)	1269
Hydrastis rhizoma	1586	Immunoserum gangraenicum (<i>Clostridium perfringens</i>) ..	1270
Hydrochlorothiazidum	3076	Immunoserum gangraenicum (<i>Clostridium septicum</i>)	1271
Hydrocodoni hydrogenotartras 2.5-hydricus	3078		
Hydrocortisoni acetas	3083		

<i>Immunoserum gangraenicum mixtum</i>	1272
<i>Immunoserum tetanicum ad usum humanum</i>	1272
<i>Immunoserum tetanicum ad usum veterinarium</i>	1277
<i>Indapamidum</i>	3145
<i>Indii (¹¹¹In) chloridi solutio</i>	1314
<i>Indii (¹¹¹In) oxini solutio</i>	1325
<i>Indii (¹¹¹In) pentetatis solutio inyectabilis</i>	1315
<i>Indinaviri sulfas</i>	3147
<i>Indometacinum</i>	3149
<i>Infliximabum solutio concentrata</i>	3151
<i>Inhalanda</i>	1006
<i>Insulini zinci amorphi suspensio inyectabilis</i>	3178
<i>Insulini zinci cristallini suspensio inyectabilis</i>	3179
<i>Insulini zinci suspensio inyectabilis</i>	3179
<i>Insulinum aspartum</i>	3160
<i>Insulinum biphasicum inyectabile</i>	3162
<i>Insulinum bovinum</i>	3163
<i>Insulinum glarginum</i>	3165
<i>Insulinum humanum</i>	3167
<i>Insulinum isophanum biphasicum inyectabile</i>	3170
<i>Insulinum isophanum inyectable</i>	3170
<i>Insulinum lisprum</i>	3171
<i>Insulinum porcimum</i>	3173
<i>Insulinum solubile inyectable</i>	3178
<i>Interferoni alfa-2 solutio concentrata</i>	3180
<i>Interferoni beta-1a solutio concentrata</i>	3183
<i>Interferoni gamma-1b solutio concentrata</i>	3185
<i>int-rac-α-Tocopherolum</i>	4330
<i>int-rac-α-Tocopherylis acetas</i>	4333
<i>Iobenguani (¹²³I) solutio inyectabilis</i>	1316
<i>Iobenguani (¹³¹I) solutio inyectabilis ad usum diagnosticum</i>	1317
<i>Iobenguani (¹³¹I) solutio inyectabilis ad usum therapeuticum</i>	1317
<i>Iobenguani sulfas ad radiopharmaceutica</i>	1318
<i>Iodinati (¹²⁵I) humani albumini solutio inyectabilis</i>	1281
<i>Iodoxanolum</i>	3189
<i>Iodomethylnorcholesteroli (¹³¹I) solutio inyectabilis</i>	1319
<i>Iodium</i>	3189
<i>Iohexolum</i>	3192
<i>Iopamidolum</i>	3196
<i>Iopromidum</i>	3199
<i>Io-trololanum</i>	3202
<i>Ipecacuanhae extractum fluidum normatum</i>	1590
<i>Ipecacuanhae pulvis normatus</i>	1590
<i>Ipecacuanhae radix</i>	1592
<i>Ipecacuanhae tinctura normata</i>	1593
<i>Ipratropii bromidum</i>	3207
<i>Irbesartanum</i>	3208
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	10.1-4699
<i>Isatidis radix</i>	1689
<i>Isoconazoli nitras</i>	3213
<i>Isoconazolum</i>	3212
<i>Isofluranum</i>	3214
<i>Isoleucinum</i>	3216
<i>Isomaltum</i>	3217
<i>Isoniazidum</i>	3219
<i>Isoprenalini hydrochloridum</i>	10.1-4702
<i>Isoprenalini sulfas</i>	3221
<i>Isopropylis isostearas</i>	3222
<i>Isopropylis myristas</i>	3222
<i>Isopropylis palmitas</i>	3223
<i>Isosorbidi dinitras dilutus</i>	10.1-4703
<i>Isosorbidi mononitras dilutus</i>	10.1-4704
<i>Isotretinoicum</i>	3229
<i>Ioxsuprini hydrochloridum</i>	3230
<i>Isradipinum</i>	3231
<i>Itraconazolum</i>	3233
<i>Ivermectinum</i>	3235
J	
<i>Josamycini propionas</i>	3243
<i>Josamycinum</i>	3241
<i>Juniperi aetheroleum</i>	1561
<i>Juniperi galbulus</i>	1560
K	
<i>Kalii acetas</i>	3850
<i>Kalii bichromas ad praeparationes homoeopathicas</i>	1851
<i>Kalii bromidum</i>	3852
<i>Kalii carbonas</i>	3853
<i>Kalii chloridum</i>	3853
<i>Kalii citras</i>	3854
<i>Kalii clavulanias</i>	3855
<i>Kalii clavulanias dilutus</i>	3857
<i>Kalii dihydrogenophosphas</i>	3793
<i>Kalii hydrogenoaspertas hemihydricus</i>	2034
<i>Kalii hydrogenocarbonas</i>	3851
<i>Kalii hydrogenotartras</i>	3859
<i>Kalii hydroxidum</i>	3860
<i>Kalii iodidum</i>	3861
<i>Kalii metabisulfis</i>	3861
<i>Kalii natrii tartras tetrahydricus</i>	3858
<i>Kalii nitras</i>	3862
<i>Kalii perchloras</i>	3862
<i>Kalii permanganas</i>	3863
<i>Kali sorbas</i>	3864
<i>Kali sulfas</i>	3864
<i>Kanamycini monosulfas</i>	3249
<i>Kanamycini sulfas acidus</i>	3250
<i>Kaolinum ponderosum</i>	3251
<i>Ketamini hydrochloridum</i>	3251
<i>Ketoconazolum</i>	3252
<i>Ketoprofenum</i>	3254
<i>Ketorolacum trometamolum</i>	3256
<i>Ketotifeni hydrogenofumaras</i>	3257
<i>Kryptonium (^{81m}Kr) ad inhalationem</i>	1320
L	
<i>Labetaloli hydrochloridum</i>	3263
<i>Lacca</i>	3026
<i>Lacosamidi compressi</i>	3266
<i>Lacosamidi praeparatio ad infusionem</i>	3268
<i>Lacosamidi solutio peroralis</i>	3269
<i>Lacosamidum</i>	3265
<i>Lactitolum monohydricum</i>	3272
<i>Lactosum</i>	3274
<i>Lactosum monohydricum</i>	3276
<i>Lactulosum</i>	3277
<i>Lactulosum liquidum</i>	3279
<i>Lamivudinum</i>	3281
<i>Lamotriginum</i>	3283
<i>Lansoprazolum</i>	3285
<i>Lanugo cellulosi absorbens</i>	3675
<i>Lanugo gossypii absorbens</i>	2496
<i>Lauromacrogolum 400</i>	3286
<i>Lavandulae aetheroleum</i>	1602
<i>Lavandulae flos</i>	1600
<i>Leflunomidum</i>	3289
<i>Leonuri cardiaca herba</i>	1408
<i>Letrozolum</i>	3290
<i>Leucinum</i>	3291
<i>Leuprorelinum</i>	3293
<i>Levamisol hydrochloridum</i>	3294
<i>Levamisolum ad usum veterinarium</i>	3296
<i>Levetiracetatum</i>	3297
<i>Levisticci radix</i>	1609
<i>Levocabastini hydrochloridum</i>	3299
<i>Levcarnitinum</i>	10.1-4709
<i>Levodopum</i>	3302
<i>Levodropripizinum</i>	3304
<i>Levofloxacinum hemihydricum</i>	3305
<i>Levomentholum</i>	3307
<i>Levomepromazini hydrochloridum</i>	3308

Levomepromazini maleas.....	3309	Magnesii gluconas	3385
Levomethadoni hydrochloridum	3310	Magnesii glycerophosphas.....	3386
Levonorgestrelum	10.1-4710	Magnesii hydrogenophosphas trihydricus ad praeparationes homoeopathicas	1852
Levothyroxinum natricum	3315	Magnesii hydroxidum	3386
Lichen islandicus	1603	Magnesii lactas dihydricus	3387
Lidocaini hydrochloridum monohydricum.....	3318	Magnesii oxidum leve	3388
Lidocainum	3317	Magnesii oxidum ponderosum	3388
Ligustici chuanxiong rhizoma	1605	Magnesii peroxidum	3389
Ligustici radix et rhizoma.....	1607	Magnesii pidolas.....	3390
Limonis aetheroleum	1505	Magnesii stearas	3391
Lincomycin hydrochloridum	3320	Magnesii subcarbonas levis	3380
Lini oleum virginale	3321	Magnesii subcarbonas ponderosus	3381
Lini semen	1608	Magnesii sulfas heptahydricus	3394
Liothyroninum natricum	3322	Magnesii trisilicas	3394
Liquiritiae extractum siccum ad saporandum	1731	Magnesium fluoratum ad praeparationes homoeopathicas	10.1-4640
Liquiritiae radix	1732	Magnoliae biondii flos immaturus	1613
Lisinoprilum dihydricum.....	10.1-4713	Magnoliae officinalis cortex	1615
Lithii carbonas	3327	Magnoliae officinalis flos	1617
Lithii citras	3327	Malathionum	3396
L-Methionini (¹¹ C)methyl) solutio injectabilis	1323	Maltitolum	3398
Lobelini hydrochloridum	3328	Maltitolum liquidum	3400
Lomustinum	3329	Maltodextrinum	3401
Loperamidi hydrochloridum	3330	Malvae folium	1635
Loperamidi oxidum monohydricum	3332	Malvae sylvestris flos	1636
Lopinavirum	3333	Mangani gluconas	3401
Loratadinum	3337	Mangani glycerophosphas hydricus	3402
Lorazepamum.....	3339	Mangani sulfas monohydricus	3403
Losartanum kalicum.....	3340	Mannitolum	3403
Lovastatinum	3343	Maprotilini hydrochloridum	3405
Lufenuronum ad usum veterinarium	3344	Marbofloxacinum ad usum veterinarium	3407
Lupuli flos	1584	Marrubii herba	1624
Lutetii (¹⁷⁷ Lu) solutio ad radio-signandum	1321	Masticabilia gummis medicata	985
Lycii fructus	1610	Mastix	1627
Lycopi herba	1611	Mate folium	1628
Lymecyclinum	3346	Matricariae aetheroleum	1632
Lynestrenolum	3348	Matricariae extractum fluidum	1629
Lysini acetas	3349	Matricariae flos	1630
Lysini hydrochloridum	3350	Maydis amyllum	1951
Lythri herba	1741	Maydis oleum raffinatum	10.1-4719
M			
Macrogol 20 glyceroli monostearas	3371	Mebendazolum	3408
Macrogol 40 sorbitoli heptaoleas	3362	Mebeverini hydrochloridum	3410
Macrogol 6 glyceroli caprylocapras	3369	Meclozini dihydrochloridum	3411
Macrogola	3372	Medroxyprogesteroni acetas	3413
Macrogola massae molecularis magna	3374	Mefloquinii hydrochloridum	3416
Macrogolglyceridorum caprylocaprates	3363	Megestroli acetas	3418
Macrogolglyceridorum laurates	3364	Megluminum	3420
Macrogolglyceridorum linoleates	3366	Mel	3502
Macrogolglyceridorum oleates	3367	Melaleucae aetheroleum	1637
Macrogolglyceridorum stearates	3368	Meldonium dihydricum	3421
Macrogolglyceroli cocoates	3369	Meliloti herba	1638
Macrogolglyceroli hydroxystearas	3370	Melissae folii extractum siccum	1641
Macrogolglyceroli ricinoleas	3371	Melissae folium	1639
Macrogoli 15 hydroxystearas	3355	Meloxicamum	3422
Macrogoli 30 dipolyhydroxystearas	3355	Melphalanum	3424
Macrogoli aether cetostearyllicus	3356	Menadionum	3426
Macrogoli aether isotridecyllicus	3357	Menthae arvensis aetheroleum partim mentholum depletum	1642
Macrogoli aether laurilicu.....	3358	Menthae piperitae aetheroleum	1645
Macrogoli aether oleicus	3360	Menthae piperitae folii extractum siccum	1644
Macrogoli aether stearyllicus	3360	Menthae piperitae folium	1643
Macrogoli oleas	3361	Mentholum racemicum	3426
Macrogoli stearas	3363	Menyanthidis trifoliatae folium	1647
Magaldratum	3375	Mepivacaini hydrochloridum	3427
Magnesii acetas tetrahydricus	3376	Meprobamatum	3429
Magnesii aluminometasilicas	3377	Mepyramini maleas	3430
Magnesii aspartas dihydricus	3378	Mercaptopurinum monohydricum	10.1-4719
Magnesii chloridum 4,5-hydricum	3382	Meropenemum trihydricum	3432
Magnesii chloridum hexahydricum	3382	Mesalazinum	3434
Magnesii citras	3383	Mesnum	3437
Magnesii citras dodecahydricus	3384	Mesterolonum	3438
Magnesii citras nonahydricus	3384	Mestranolum	3439

<i>Metacresolum</i>	3440	<i>Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatum et normatum</i>	1655
<i>Metamizolum natricum monohydricum</i>	3442	<i>Myrtilli fructus siccus</i>	1657
<i>Metformini hydrochloridum</i>	10.1 -4720		
<i>Methadoni hydrochloridum</i>	3445		
<i>Methanolum</i>	3448		
<i>Methanum</i>	3446		
<i>Methanum (2 per centum) in nitrogenio intermixtum</i>	3447		
<i>Methenaminum</i>	3449		
<i>Methioninum</i>	3450		
<i>Methotrexatum</i>	3452		
<i>Methylcellulosum</i>	3454		
<i>Methyldopum</i>	3456		
<i>Methyleni chloridum</i>	3463		
<i>Methylergometrini maleas</i>	3464		
<i>Methylhydroxyethylcellulosum</i>	3466		
<i>Methylis nicotinas</i>	3458		
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	3459		
<i>Methylis parahydroxybenzoas natricus</i>	3460		
<i>Methylis salicylas</i>	3462		
<i>Methylphenidati hydrochloridum</i>	3467		
<i>Methylphenobarbitalum</i>	3468		
<i>Methylprednisoloni acetas</i>	3472		
<i>Methylprednisoloni hydrogenosuccinas</i>	3474		
<i>Methylprednisolonom</i>	3469		
<i>Methylrosanilinii chloridum</i>	3477		
<i>Methyltestosteronum</i>	3478		
<i>Methylthioninii chloridum hydricum</i>	3479		
<i>Metixeni hydrochloridum</i>	3480		
<i>Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum</i>	3483		
<i>Metoclopramidum</i>	3481		
<i>Metolazonum</i>	3485		
<i>Metoprolooli succinas</i>	3486		
<i>Metoprolooli tartras</i>	3488		
<i>Metrifonatum</i>	3489		
<i>Metronidazoli benzoas</i>	3492		
<i>Metronidazolum</i>	3491		
<i>Mexiletini hydrochloridum</i>	3493		
<i>Mianserini hydrochloridum</i>	3495		
<i>Miconazoli nitras</i>	3498		
<i>Miconazolum</i>	3496		
<i>Midazolamum</i>	3500		
<i>Milbemycinum oximum ad usum veterinarium</i>	3503		
<i>Millefolii herba</i>	1401		
<i>Minocyclini hydrochloridum dihydricum</i>	3506		
<i>Minoxidilum</i>	3508		
<i>Mirtazapinum</i>	3509		
<i>Misoprostolum</i>	3510		
<i>Mitomycinum</i>	3512		
<i>Mitoxantroni hydrochloridum</i>	3514		
<i>Modafinilum</i>	3515		
<i>Molgramostimi solutio concentrata</i>	3517		
<i>Molsidominum</i>	3520		
<i>Mometasoni furoas</i>	10.1 -4722		
<i>Mometasoni furoas monohydricus</i>	3525		
<i>Montelukastum natricum</i>	3527		
<i>Moranteli hydrogenotartras ad usum veterinarium</i>	3530		
<i>Morphini hydrochloridum</i>	3531		
<i>Morphini sulfas</i>	3533		
<i>Moutan cortex</i>	1680		
<i>Moxidectinum ad usum veterinarium</i>	3534		
<i>Moxifloxacini hydrochloridum</i>	3537		
<i>Moxonidinum</i>	3540		
<i>Mucores ad producta allergenica</i>	3516		
<i>Mupirocinum</i>	3541		
<i>Mupirocinum calciculum</i>	3542		
<i>Musci medicati</i>	987		
<i>Mycophenolas mofetil</i>	3544		
<i>Mycophenolatum natricum</i>	3546		
<i>myo-Inositolum</i>	3159		
<i>Myristicae fragrantis aetheroleum</i>	1660		
<i>Myrrha</i>	1652		
<i>Myrrhae tinctura</i>	1653		
<i>Myrtilli fructus recens</i>	1654		
		N	
		<i>Nabumetonum</i>	3551
		<i>N-Acetyltryptophanum</i>	1887
		<i>N-Acetyltyrosinum</i>	1890
		<i>Nadololum</i>	3552
		<i>Nadroparinum calcicum</i>	3553
		<i>Naftidrofuryli hydrogenooxalas</i>	3556
		<i>Naloxoni hydrochloridum dihydricum</i>	3559
		<i>Naltrexoni hydrochloridum</i>	3561
		<i>Nandroloni decanoas</i>	10.1 -4729
		<i>Naphazolini hydrochloridum</i>	3565
		<i>Naphazolini nitras</i>	3566
		<i>Naproxenum</i>	3567
		<i>Naproxenum natricum</i>	3569
		<i>Nasalia</i>	999
		<i>Nateglinidum</i>	3571
		<i>Natrii acetas trihydricus</i>	4069
		<i>Natrii acetatis ([1^{11}C]) solutio inyectabilis</i>	1329
		<i>Natrii alendronas trihydricus</i>	4070
		<i>Natrii alginas</i>	4072
		<i>Natrii amidotrizoas</i>	4073
		<i>Natrii aminosalicylas dihydricus</i>	4074
		<i>Natrii ascorbas</i>	2026
		<i>Natrii aurothiomalas</i>	4075
		<i>Natrii benzoas</i>	4076
		<i>Natrii bromidum</i>	4078
		<i>Natrii calcii edetas</i>	4079
		<i>Natrii calcii pentetas ad radiopharmaceutica</i>	1327
		<i>Natrii caprylas</i>	4080
		<i>Natrii carbonas</i>	4081
		<i>Natrii carbonas decahydricus</i>	4081
		<i>Natrii carbonas monohydricus</i>	4082
		<i>Natrii cetylo- et stearylsulfas</i>	2322
		<i>Natrii chloridum</i>	4082
		<i>Natrii chromatis (^{51}Cr) solutio sterilis</i>	1330
		<i>Natrii citras</i>	4083
		<i>Natrii cromoglicas</i>	4084
		<i>Natrii cyclamas</i>	4085
		<i>Natrii dihydrogenophosphas dihydricus</i>	3793
		<i>Natrii docusas</i>	2640
		<i>Natrii fluoridi (^{18}F) solutio inyectabilis</i>	1331
		<i>Natrii fluoridum</i>	4087
		<i>Natrii fusidas</i>	4087
		<i>Natrii glycerophosphas hydricus</i>	4090
		<i>Natrii hyaluronas</i>	4091
		<i>Natrii hydrogenocarbonas</i>	4077
		<i>Natrii hydroxidum</i>	4093
		<i>Natrii iodidi (^{123}I) solutio ad radio-signandum</i>	1334
		<i>Natrii iodidi (^{123}I) solutio inyectabilis</i>	1335
		<i>Natrii iodidi (^{131}I) capsulae ad usum diagnosticum</i>	1336
		<i>Natrii iodidi (^{131}I) capsulae ad usum therapeuticum</i>	1337
		<i>Natrii iodidi (^{131}I) solutio</i>	1339
		<i>Natrii iodidi (^{131}I) solutio ad radio-signandum</i>	1338
		<i>Natrii iodidum</i>	4094
		<i>Natrii iodohippuras dihydricus ad radiopharmaceutica</i>	1333
		<i>Natrii iodohippurati (^{123}I) solutio inyectabilis</i>	1332
		<i>Natrii iodohippurati (^{131}I) solutio inyectabilis</i>	1333
		<i>Natrii lactatis solutio</i>	4094
		<i>Natrii laurilsulfas</i>	4097
		<i>Natrii lauroylsarcosinas ad usum externum</i>	4097
		<i>Natrii metabisulfis</i>	4099
		<i>Natrii molybdas dihydricus</i>	4099
		<i>Natrii molybdatis (^{99}Mo) fissione formati solutio</i>	1340
		<i>Natrii nitris</i>	4100
		<i>Natrii nitroprussias</i>	4100
		<i>Natrii perboras hydricus</i>	4101
		<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) acceleratore formati solutio inyectabilis</i>	1344

<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) fissione formati solutio inyectabilis</i>	1343	<i>Notoginseng radix</i>	1661
<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) sine fissione formati solutio inyectabilis</i>	1342	<i>Nystatinum</i>	3635
<i>Natrii phenylbutyras</i>	4102	O	
<i>Natrii phosphatis (³²P) solutio inyectabilis</i>	1346	<i>Octoxinolum 10</i>	3639
<i>Natrii picosulfas</i>	4103	<i>Octreotidum</i>	3639
<i>Natrii polystyrenesulfonas</i>	4105	<i>Octyldodecanolum</i>	3641
<i>Natrii propionas</i>	4106	<i>Octyl gallas</i>	3642
<i>Natrii pyrophosphas decahydricus ad radiopharmaceutica</i>	1347	<i>Oenotherae oleum raffinatum</i>	3664
<i>Natrii risedronas 2.5-hydricus</i>	3991	<i>Ofloxacinum</i>	3642
<i>Natrii salicylas</i>	4106	<i>Olanzapini embonas monohydricus</i>	10.2 -4963
<i>Natrii selenis</i>	4107	<i>Olanzapinum</i>	3644
<i>Natrii selenis pentahydricus</i>	4107	<i>Olea herbaria</i>	941
<i>Natrii (S)-lactatis solutio</i>	4095	<i>Oleae folii extractum siccum</i>	1664
<i>Natrii stearas</i>	4108	<i>Oleae folium</i>	1663
<i>Natrii stearylis fumaras</i>	4169	<i>Olibanum indicum</i>	1538
<i>Natrii sulfas anhydricus</i>	4109	<i>Olivae oleum raffinatum</i>	3646
<i>Natrii sulfas decahydricus</i>	10.1 -4767	<i>Olivae oleum virginale</i>	3647
<i>Natrii sulfis</i>	4111	<i>Olmesartanum medoxomilum</i>	3648
<i>Natrii sulfis heptahydricus</i>	4111	<i>Olsalazinum natricum</i>	3650
<i>Natrii tetrachloroauras dihydricus ad praeparationes homoeopathicas</i>	1833	<i>Omega-3 acidorum esteri ethylici 60</i>	3653
<i>Natrii thiosulfas</i>	4112	<i>Omega-3 acidorum esteri ethylici 90</i>	3655
<i>Natrii valproas</i>	4112	<i>Omega-3 acidorum triglycerida</i>	3657
<i>Neohesperidin-dihydrochalconum</i>	3573	<i>Omeprazolum</i>	3659
<i>Neomycini sulfas</i>	3575	<i>Omeprazolum magnesicum</i>	3661
<i>Neostigmini bromidum</i>	3577	<i>Omeprazolum natricum</i>	3662
<i>Neostigmini metilsulfas</i>	3578	<i>Ondansetroni hydrochloridum dihydricum</i>	3664
<i>Neroli aetheroleum</i>	1658	<i>Ononidis radix</i>	1480
<i>Netilmicini sulfas</i>	3579	<i>Ophiopogonis radix</i>	10.1 -4627
<i>Nevirapinum</i>	3581	<i>Ophthalmica</i>	1001
<i>Nevirapinum hemihydricum</i>	3582	<i>Opii extractum siccum normatum</i>	1667
<i>Niaouli typo cineolo aetheroleum</i>	1659	<i>Opii pulvis normatus</i>	1668
<i>Nicardipini hydrochloridum</i>	3584	<i>Opii tinctura normata</i>	1669
<i>Nicergolinum</i>	3585	<i>Opium crudum</i>	1665
<i>Nicethamidum</i>	3587	<i>Orbifloxacinum ad usum veterinarium</i>	3666
<i>Niclosamidum</i>	3588	<i>Orciprenalini sulfas</i>	3668
<i>Niclosamidum monohydricum</i>	3589	<i>Origani herba</i>	1675
<i>Nicorandilum</i>	3590	<i>Orphenadrini citras</i>	3670
<i>Nicotinamidum</i>	3591	<i>Orphenadrini hydrochloridum</i>	3669
<i>Nicotini ditartras dihydricus</i>	3593	<i>Orthosiphonis folium</i>	1676
<i>Nicotini resinas</i>	3594	<i>Oryzae amyrum</i>	1954
<i>Nicotinum</i>	3592	<i>Oseltamiviri phosphas</i>	3672
<i>Nifedipinum</i>	3597	<i>Ouabainum</i>	3674
<i>Nifuroxazidum</i>	3600	<i>Oxacillinum natricum monohydricum</i>	3677
<i>Nilotinibi hydrochloridum monohydricum</i>	3601	<i>Oxaliplatinum</i>	3679
<i>Nilutamidum</i>	3603	<i>Oxazepamum</i>	3681
<i>Nimesulidum</i>	3605	<i>Oxcarbazepinum</i>	3683
<i>Nimodipinum</i>	3606	<i>Oxeladini hydrogenocitras</i>	3684
<i>Nitrazepamum</i>	3607	<i>Oxfendazolum ad usum veterinarium</i>	10.1 -4735
<i>Nitrendipinum</i>	3608	<i>Oxitropi bromidum</i>	3687
<i>Nitrofurralum</i>	3610	<i>Oxybuprocaini hydrochloridum</i>	3689
<i>Nitrofurantoinum</i>	3611	<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>	3691
<i>Nitrogenii oxidum</i>	2060	<i>Oxycodonii hydrochloridum</i>	3692
<i>Nitrogenium</i>	2060	<i>Oxygenium</i>	3694
<i>Nitrogenium oxygenio depletum</i>	2062	<i>Oxygenium (¹⁵O)</i>	1326
<i>Nizatidinum</i>	3612	<i>Oxygenium 93 per centum</i>	3694
<i>N-Methylpyrrolidonum</i>	3476	<i>Oxymetazolini hydrochloridum</i>	10.1 -4736
<i>Nomegestroli acetas</i>	10.1 -4731	<i>Oxytetracyclini hydrochloridum</i>	3697
<i>Nonoxinolum 9</i>	3615	<i>Oxytetracylinum dihydricum</i>	10.2 -4964
<i>Noradenalini hydrochloridum</i>	3615	<i>Oxytocini solutio concentrata</i>	3702
<i>Noradenalini tartras</i>	3617	<i>Oxytocinum</i>	3701
<i>Norethisteroni acetas</i>	3620	P	
<i>Norethisteronum</i>	3619	<i>Paclitaxelum</i>	3707
<i>Norfloxacinum</i>	3622	<i>Paeoniae radix alba</i>	1703
<i>Norfluranum</i>	3624	<i>Paeoniae radix rubra</i>	1705
<i>Norgestimatum</i>	3629	<i>Pancreatis pulvis</i>	3713
<i>Norgestrelum</i>	3630	<i>Pancuronii bromidum</i>	3716
<i>Nortriptylini hydrochloridum</i>	3631	<i>Pantoprazolum natricum sesquihydricum</i>	3717
<i>Noscapini hydrochloridum hydricum</i>	3634	<i>Papaverini hydrochloridum</i>	3718
<i>Noscapinum</i>	3633	<i>Papaveris rhoeados flos</i>	1514
		<i>Paracetamolum</i>	3720

Paraffinum liquidum	3722	Piperazini adipas.....	3816
Paraffinum perliquidum.....	3723	Piperazini citras.....	3817
Paraffinum solidum	3723	Piperazinum hydricum	3818
Paraldehydum	3724	Piperis fructus.....	1710
Parenteralia	1003	Piperis longi fructus	1711
Parnaparinum natricum	3725	Piracetamum	3819
Paroxetini hydrochloridum	3725	Pirenzepini dihydrochloridum monohydricum.....	3820
Paroxetini hydrochloridum hemihydricum	3728	Piretanidum.....	3822
Passiflorae herba.....	1687	Pirfenidonum.....	3823
Passiflorae herbae extractum siccum.....	1688	Piroxicamum	3824
Pefloxacini mesilas dihydricus	3730	Piscis oleum omega-3 acidis abundans	3833
Pelargonii radix.....	1691	Pisi amyllum	1952
Pemetrexedum dinatricum heptahydricum.....	3732	Pivampicillinum	3825
Penbutololi sulfas	3734	Pivmecillinami hydrochloridum	3827
Penicillaminum	3735	Plantae ad ptisanam	949
Pentaerythrityli tetrานitras dilutus.....	3737	Plantae medicinales	935
Pentamidini diisetonas	3739	Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas	1808
Pentazocini hydrochloridum	3740	Plantae medicinales praeparatae	950
Pentazocini lactas.....	3741	Plantaginis lanceolatae folium	1706
Pentazocinum	3740	Plantaginis ovatae semen	1594
Pentobarbitalum	3742	Plantaginis ovatae seminis tegumentum.....	1594
Pentobarbitalum natricum.....	3743	Plantarum medicinalium extracta	936
Pentoxyfyllinum	10.1-4741	Plasma humanum ad separationem	3831
Pentoxyverini hydrogenocitras.....	3747	Plasma humanum coagmentatum conditumque ad	
Pepsini pulvis	3748	extinguendum virum	3828
Pergolidi mesilas	3749	Platycodonis radix.....	1708
Permethrinum 25:75	3754	Podophyllotoxinum	3832
Perphenazinum	3757	Pollines ad producta allergenica	3836
Persicariae tinctoriae folium	1736	Poloxamera	3837
Pethidini hydrochloridum	3758	Polyacrylatis dispersio 30 per centum	3842
Petroleum ad praeparationes homoeopathicas.....	1855	Poly(alcohol vinylicus).....	3843
Pharmaceutica.....	951	Polygalae radix	1713
Phenazonum	3760	Polygoni avicularis herba	1735
Pheniramini maleas	3761	Polygoni cuspidati rhizoma et radix	1715
Phenobarbitalum.....	3762	Polygoni multiflori radix	1717
Phenobarbitalum natricum.....	3763	Polygoni orientalis fructus.....	1718
Phenolphthaleinum	3765	Polymyxini B sulfas.....	3844
Phenolsulfonphthaleinum.....	3766	Polyoxypropylene aether stearyllicus	3845
Phenolum	3765	Polysorbitatum 20.....	3846
Phenoxyethanolum	3767	Polysorbitatum 40.....	3847
Phenoxyethylpenicillineum	10.2-4969	Polysorbitatum 60.....	3848
Phenoxyethylpenicillineum kalicum	10.2-4970	Polysorbitatum 80.....	3849
Phentolamini mesilas.....	3772	Poly(vinylis acetas)	3839
Phenylalaninum	3773	Poly(vinylis acetas) dispersio 30 per centum	3840
Phenylbutazonum	3774	Poria	1719
Phenylephrini hydrochloridum	3777	Povidonum	3865
Phenylephrinum	3776	Povidonum iodinatum	3868
Phenylhydrargyri acetas	3779	Praeадmixta ad alimenta medicata ad usum veterinarium..	989
Phenylhydrargyri boras	3779	Praecursores chimici ad radiopharmaceutica	949
Phenylhydrargyri nitras	3780	Praeparationes ad irrigationem	1012
Phenylpropanolamini hydrochloridum	10.1-4746	Praeparationes buccales.....	991
Phentyoinum	3782	Praeparationes celeres ad ptisanam	950
Phentyoinum natricum.....	3783	Praeparationes homoeopathicae	1807
Phloroglucinolum	3785	Praeparationes insulini inyectabiles	10.1-4697
Phloroglucinolum dihydricum	3787	Praeparationes intramammariae ad usum veterinarium ..	994
Pholcodinum monohydricum	3789	Praeparationes intraruminatales	1020
Phospholipida ex ovo ad inyectabile	3795	Praeparationes intra-uterinae ad usum veterinarium	995
Phospholipida ex soia ad inyectabile	3797	Praeparationes liquidae ad usum dermicum.....	997
Phthalylsulfathiazolum	3800	Praeparationes liquidae peroraliae	997
Physostigmini salicylas	2742	Praeparationes liquidae veterinariae ad usum dermicum ..	1018
Phytomenadionum racemicum.....	10.2-4972	Praeparationes molles ad usum dermicum	1014
Phytosterolum	3802	Praeparationes molles veterinariae peroraliae	1019
Picotamidum monohydricum	3803	Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu	1006
Pilocarpini hydrochloridum	3804	Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum	3869
Pilocarpini nitras.....	3805	Prasugreli hydrochloridum.....	3871
Pimobendanum ad usum veterinarium	3807	Pravastatinum natricum	3872
Pimoziidum.....	3808	Prazepamum.....	3874
Pindololum	3809	Praziquantelum	3875
Pini pumilionis aetheroleum	1699	Prazosini hydrochloridum	10.1-4747
Pini sylvestris aetheroleum	1700	Prednicarbatum	10.1-4749
Pioglitazoni hydrochloridum	3810	Prednisoloni acetas	3881
Piperacillinum	3813	Prednisoloni natrii phosphas	3883
Piperacillinum natricum	3814	Prednisoloni pivalas	3884

Prednisolonum	3879	Raltegraviri compressi	3962
Prednisonum.....	3885	Raltegraviri compressi masticables	3961
Pregabalinum	3888	Raltegravirum kalicum	3959
Prilocaini hydrochloridum	3891	Ramiprilum	3964
Prilocainum	3889	Ranitidini hydrochloridum	3966
Primaquini diphosphas.....	10.1-4750	Rapae oleum raffinatum	2480
Primidonum	3894	Ratanhiae radix	1730
Primulae radix.....	1722	Ratanhiae tinctura	1731
Probenecidum.....	3895	Rectalia	1012
Procainamidi hydrochloridum.....	3896	Regorafenibum monohydricum	3968
Procaini hydrochloridum	3897	Rehmanniae radix	10.1-4629
Prochlorperazini maleas	3898	Remifentanili hydrochloridum	3970
Producta ab arte ADN recombinandorum	929	Repaglinidum	3973
Producta ab fermentatione	962	Reserpinum	3974
Producta allergenica	958	Resorcinolum	3975
Producta biotherapeutica viva ad usum humanum	960	Rhamni purshiana cortex	1494
Producta cum possibili transmissione vectorium enkephalopathiarum spongiformium animalium	962	Rhamni purshiana extractum siccum normatum	1496
Progesteronum.....	3899	Rhei radix	1738
Proguanili hydrochloridum.....	3901	Rhenii sulfidi colloidalis et technetii (^{99m} Tc) solutio iniecatibilis	1367
Prolinum	3903	Ribavirinum	3976
Promazini hydrochloridum.....	3904	Ribis nigri folium	1497
Promethazini hydrochloridum.....	3905	Riboflavinii natrii phosphas	3979
Propacetamoli hydrochloridum	3906	Riboflavinum	3977
Propafenoni hydrochloridum	3908	Ricini oleum hydrogenatum	10.1-4758
Propanolum	3909	Ricini oleum raffinatum	3982
Propanthelini bromidum.....	3911	Ricini oleum virginale	3983
Propofolum	3912	Rifabutinum	3984
Propranololi hydrochloridum	3914	Rifampicinum	3985
Propylenglycoli dicaprylocapras	3917	Rifamycinum narticum	3986
Propylenglycoli dilauras	3917	Rifaximinum	3988
Propylenglycoli monolauras	3918	Rilmenidini dihydrogenophosphas	3990
Propylenglycoli monopalmitostearas	3920	Risperidonum	3992
Propylenglycolum	3916	Ritonavirum	3994
Propylis gallas	3915	Rivastigmini hydrogenotartras	3999
Propylis parahydroxybenzoas	3920	Rivastigminum	3998
Propylis parahydroxybenzoas narticus	3922	Rizatriptani benzoas	4001
Propylthiouracilum	3923	Rocuronii bromidum	4003
Propyphenazonum	3924	Ropiniroli hydrochloridum	4005
Protamini sulfas	3925	Ropivacaini hydrochloridum monohydricum	4006
Prothrombinum multiplex humanum	2480	Rosae pseudo-fructus	1520
Protirelinum	3927	Rosmarini aetheroleum	1740
Proxypyllinum	3928	Rosmarini folium	1739
Prunellae spica	1478	Rosuvastatini compressi	10.1-4762
Pruni africanae cortex	1723	Rosuvastatinum calcicum	10.1-4759
Pseudoecephedrini hydrochloridum	3929	Rotigotinum	4010
Psyllii semen	1724	Roxithromycinum	4012
Puerariae lobatae radix	1724	RRR- α -Tocopherol	4329
Puerariae thomsonii radix	1726	RRR- α -Tocopherylis acetas	4331
Pullulanum	3930	RRR- α -Tocopherylis hydrogenosuccinas	4337
Pulveres ad usum dermicum	989	Rubi idaei folium	10.1-4624
Pulveres perorales	988	Rupatadini fumaras	4015
Pyranteli embonas	10.1-4752	Rusci rhizoma	1693
Pyrazinamidum	3932	Rutosidum trihydricum	4016
Pyridostigmini bromidum	3933	S	
Pyridoxini hydrochloridum	3934	Sabalis serrulatae extractum	1682
Pyrimethaminum	10.1-4753	Sabalis serrulatae fructus	1685
Pyrrolidonium	3937	Sacchari monopalmitas	4026
Q		Sacchari sphaerae	4155
Quercus cortex	1504	Sacchari stearas	4027
Quetiapini fumaras	3941	Saccharinum	4021
Quillajae cortex	1469	Saccharinum narticum	4022
Quinapril hydrochloridum	3943	Saccharum	4023
R		Saccharum liquidum	4024
Rabeprazolum narticum	3953	Salbutamoli sulfas	4031
Rabeprazolum narticum hydricum	10.1-4757	Salbutamolum	4029
Racecadotrilum	3956	Salicis cortex	1751
Raclopridi ([¹¹ C]methoxy) solutio iniecatibilis	1328	Salicis corticis extractum siccum	1753
Radiopharmaceutica	954	Salmeteroli xinafoas	4035
Raloxifeni hydrochloridum	3958	Salmonis domestici oleum	4038
		Salviae lavandulifoliae aetheroleum	1747

<i>Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma</i>	1742	<i>Sorbitolum liquidum non cristallisabile</i>	4147
<i>Salviae officinalis folium</i>	1748	<i>Sorbitolum liquidum partim deshidricum</i>	4148
<i>Salviae sclareae aetheroleum</i>	1749	<i>Sotaloli hydrochloridum</i>	4149
<i>Salviae tinctura</i>	1750	<i>Spectinomycini dihydrochloridum pentahydricum</i>	4150
<i>Salviae trilobae folium</i>	1750	<i>Spectinomycini sulfas tetrahydricus ad usum</i>	
<i>Sambuci flos</i>	1780	<i>veterinarium</i>	4153
<i>Sanguisorbae radix</i>	1744	<i>Spicae aetheroleum</i>	1440
<i>Saqinaviri mesilas</i>	4036	<i>Spiramycinum</i>	4156
<i>Schisandrae chinensis fructus</i>	1754	<i>Spiraprili hydrochloridum monohydricum</i>	4158
<i>Scopolamini butylbromidum</i>	4043	<i>Spirovalactonum</i>	4160
<i>Scopolamini hydrobromidum</i>	4042	<i>Squalanum</i>	10.1 -4767
<i>Scopolaminum</i>	4040	<i>Squalenum</i>	4164
<i>Scutellariae baicalensis radix</i>	1755	<i>Stanni colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio inyectabilis</i>	1350
<i>Selamectinum ad usum veterinarium</i>	4045	<i>Stanni pyrophosphatis et technetii (^{99m}Tc) solutio</i>	
<i>Selegilini hydrochloridum</i>	4046	<i>iectabilis</i>	1362
<i>Selenii disulfidum</i>	4048	<i>Stannosi chloridum dihydricum</i>	2367
<i>Selenium ad praeparationes homoeopathicas</i>	1856	<i>Stanozololum</i>	4165
<i>Semecarpus anacardium ad praeparationes</i>		<i>Stavudinum</i>	4166
<i>homoeopathicas</i>	1831	<i>Stephaniae tetrandrae radix</i>	1776
<i>Sennae folii extractum siccum normatum</i>	1760	<i>Stramonii folium</i>	1777
<i>Sennae foliolum</i>	10.1 -4630	<i>Stramonii pulvis normatus</i>	1778
<i>Sennae fructus</i>	10.1 -4632	<i>Streptokinasi solutio concentrata</i>	4171
<i>Sennae fructus angustifoliae</i>	1758	<i>Streptomycini sulfas</i>	4173
<i>Serinium</i>	4048	<i>Strontii (⁸⁹Sr) chloridi solutio inyectabilis</i>	1347
<i>Serpilli herba</i>	1761	<i>Strychnos ignatii ad praeparationes homoeopathicas</i>	1849
<i>Serratulae coronatae herba</i>	1763	<i>Strychnos nux-vomica ad praeparationes homoeopathicas</i>	1852
<i>Sertaconazoli nitras</i>	4050	<i>Styli</i>	980
<i>Sertralini hydrochloridum</i>	4051	<i>Sucralfatum</i>	4174
<i>Serum bovinum</i>	4053	<i>Sucralosum</i>	4175
<i>Sesami oleum raffinatum</i>	4055	<i>Sufentanili citras</i>	4179
<i>Sevofluranum</i>	4057	<i>Sufentanilum</i>	4177
<i>Sildenafili citras</i>	4058	<i>Sulbactamum natricum</i>	4180
<i>Silica ad usum dentalem</i>	4062	<i>Sulfacetamidum natricum</i>	4182
<i>Silica colloidalis anhydrica</i>	4060	<i>Sulfadiazinum</i>	4183
<i>Silica colloidalis hydrica</i>	4061	<i>Sulfadimethoxinum</i>	4185
<i>Silica hydrophobica colloidalis</i>	4061	<i>Sulfadimethoxinum natricum ad usum veterinarium</i>	4186
<i>Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum</i>	1501	<i>Sulfadimidinum</i>	4187
<i>Silybi mariani fructus</i>	1499	<i>Sulfadoxinum</i>	4189
<i>Simeticonum</i>	4063	<i>Sulfafurazolum</i>	4190
<i>Simvastatinum</i>	4064	<i>Sulfaguanidinum</i>	4191
<i>Sinomenii caulis</i>	1764	<i>Sulfamerazinum</i>	4192
<i>Sitagliptini compressi</i>	4068	<i>Sulfamethizolum</i>	10.1 -4768
<i>Sitagliptini phosphas monohydricus</i>	4067	<i>Sulfamethoxazolum</i>	4193
<i>Soiae oleum hydrogenatum</i>	4114	<i>Sulfamethoxypyridazinum ad usum veterinarium</i>	4195
<i>Soiae oleum raffinatum</i>	4114	<i>Sulfanilamidum</i>	4196
<i>Solani amyrum</i>	1953	<i>Sulfasalazinum</i>	4196
<i>Solidaginis herba</i>	1766	<i>Sulfathiazolum</i>	4200
<i>Solidaginis virgaureae herba</i>	1767	<i>Sulfinpyrazonum</i>	4201
<i>Solifenacini succinas</i>	4115	<i>Sulfonylbutyldexum natricum</i>	4202
<i>Solutiones ad conservationem partium corporis</i>	4123	<i>Sulfur ad praeparationes homoeopathicas</i>	1859
<i>Solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque</i>	4129	<i>Sulfur ad usum externum</i>	4150
<i>Solutiones ad haemodialysem</i>	4126	<i>Sulfuris colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio inyectabilis</i>	1365
<i>Solutiones ad peritonealem dialysem</i>	4124	<i>Sulindacum</i>	4206
<i>Solutiones anticoagulantes et sanguinem humanum</i>		<i>Sulpiridum</i>	4207
<i>conservantes</i>	4117	<i>Sultamicillini tosilas dihydricum</i>	4211
<i>Solutiones concentratae ad haemocolaturam</i>		<i>Sultamicillinum</i>	4209
<i>haemodiacolaturamque</i>	4121	<i>Sumatriptani succinas</i>	4213
<i>Somatostatinum</i>	4131	<i>Suxamethonii chloridum</i>	4215
<i>Somatropini solutio concentrata</i>	4137	<i>Suxibuzonum</i>	4216
<i>Somatropini solutio inyectabilis</i>	4139		
<i>Somatropinum</i>	4132		
<i>Somatropinum inyectabile</i>	4134		
<i>Sophorae flavescentis radix</i>	1771	T	
<i>Sophorae japonicae flos</i>	1772	<i>Tacalcitolum monohydricum</i>	4221
<i>Sophorae japonicae flos immaturus</i>	1769	<i>Tacrolimusum monohydricum</i>	4222
<i>Sorbitani lauras</i>	4141	<i>Tadalafilum</i>	4225
<i>Sorbitani oleas</i>	4141	<i>Talcum</i>	4227
<i>Sorbitani palmitas</i>	4142	<i>Tamoxifeni citras</i>	4229
<i>Sorbitani sesquioleas</i>	4143	<i>Tamponae medicatae</i>	1020
<i>Sorbitani stearas</i>	4143	<i>Tamsulosini hydrochloridum</i>	4231
<i>Sorbitani trioleas</i>	4144	<i>Tanacetii parthenii herba</i>	1484
<i>Sorbitolum</i>	4145	<i>Tanninum</i>	4233
<i>Sorbitolum liquidum cristallisabile</i>	4146	<i>Tapentadol hydrochloridum</i>	4233
		<i>Taraxaci officinalis herba cum radice</i>	1701

Taraxaci officinalis radix.....	1702	Tiliae flos	1789
Technetii (^{99m} Tc) bicisati solutio inyectabilis.....	1350	Tilidini hydrochloridum hemihydricum	4316
Technetii (^{99m} Tc) et etifenini solutio inyectabilis.....	1351	Timololi maleas	4318
Technetii (^{99m} Tc) exametazimi solutio inyectabilis.....	1353	Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas	1809
Technetii (^{99m} Tc) gluconatis solutio inyectabilis.....	1354	Tinidazolum.....	4320
Technetii (^{99m} Tc) humani albumini solutio inyectabilis.....	1348	Tinzaparinum natricum	4321
Technetii (^{99m} Tc) macrosalbi suspensio inyectabilis.....	1355	Tioconazolum	4322
Technetii (^{99m} Tc) mebrofenini solutio inyectabilis	10.1-4615	Tiotropii bromidum monohydricum	4323
Technetii (^{99m} Tc) medronati solutio inyectabilis	1357	Titanii dioxidum	4324
Technetii (^{99m} Tc) mertiatidi solutio inyectabilis.....	1358	Tizanidini hydrochloridum	4326
Technetii (^{99m} Tc) microsphaerarum suspensio inyectabilis..	1359	Tobramycinum	4327
Technetii (^{99m} Tc) oxidronati solutio inyectabilis.....	1360	α-Tocopherylis acetatis pulvis	4334
Technetii (^{99m} Tc) pentetatis solutio inyectabilis.....	1361	Tolbutamidum	4339
Technetii (^{99m} Tc) sestamibi solutio inyectabilis	1364	Tolnaftatum	4342
Technetii (^{99m} Tc) succimeri solutio inyectabilis	1366	Tolterodini tartras	4343
Teicoplaninum.....	4236	Topiramatum	4345
Telmisartanum.....	4238	Torasemidum.....	4346
Temazepamum.....	4240	Tormentillae rhizoma	1790
Temozolomidum	4242	Tormentillae tinctura.....	1790
Tenoxicamum.....	4243	Tosylchloramidum natricum	4348
Terazosini hydrochloridum dihydricum	4245	Toxinum botulinicum A ad inyectabile	4349
Terbinafini hydrochloridum	4247	Toxinum botulinicum B ad inyectabile	4350
Terbutalini sulfas	4248	Tragacantha	1572
Terconazolum	4250	Tramadol hydrochloridum	4352
Terebinthinae aetheroleum	1783	Tramazolin hydrochloridum monohydricum	4354
Terfenadinum	4251	Trandolaprilum	4355
Teriparatidum	4253	Trapidilum	4357
Terlipressinum	4255	Trehalosum dihydricum	4358
Terpinum monohydricum	4257	Tretinoïnum	4360
tert-Butylamini perindoprilum	10.1-4743	Triacetinum	4361
Testosteroni decanoas	4260	Triamcinoloni acetonidum	4363
Testosteroni enantas	4262	Triamcinoloni hexacetonidum	4365
Testosteroni isocaproas	4264	Triamcinolonum	4362
Testosteroni propionas	4265	Triamterenum	4366
Testosteronum	10.1-4773	Tribenosidum	4367
Tetracaini hydrochloridum	4267	Tributylis acetylcitras	4369
Tetracainum	4266	Tricalcii phosphas	3794
Tetracosactidum	4269	Triclabendazolum ad usum veterinarium	4371
Tetracyclini hydrochloridum	4271	Triethylis citras	4372
Tetracyclinum	4270	Trifluoperazini hydrochloridum	4373
Tetra-O-acetylmannosi triflas ad radiopharmaceutica	1368	Triflusalam	4374
Tetrazepamum	4273	Triglycerida media	4375
Tetryzolini hydrochloridum	4274	Triglyceroli diisostearas	4376
Thallosi (²⁰¹ Tl) chloridi solutio inyectabilis	1369	Trigonellae foenugraeci semen	1552
Theobromatis oleum	2188	Trihexyphenidyl hydrochloridum	4376
Theobrominum	4275	Trimebutini maleas	4377
Theophyllinum	4276	Trimetazidini dihydrochloridum	4379
Theophyllinum et ethylenediaminum	4277	Trimethadionium	4380
Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum	4279	Trimethoprimum	4381
Theophyllinum monohydricum	4280	Trimipramini maleas	4383
Thiamazolum	4281	Tri-n-butylis phosphas	4370
Thiamini hydrochloridum	4283	Tritici aestivi oleum raffinatum	2981
Thiamini nitras	4284	Tritici aestivi oleum virginale	2981
Thiamphenicolum	4286	Tritici amyłum	1950
Thiocolchicosidum ex ethanolo cristallisatum	4287	Trolaminum	4385
Thiocolchicosidum hydricum	10.1-4774	Trometamolum	4387
Thiomersalum	4292	Tropicamidum	4387
Thiopenatalum natricum et natrii carbonas	4293	Tropisetroni hydrochloridum	4389
Thioridazini hydrochloridum	4296	Trospili chloridum	4391
Thioridazinum	4295	Troxerutinum	4392
Threonitum	4298	Trypsinum	4393
Thymi herba	1786	Tryptophanum	4394
Thymi typo thymolo aetheroleum	1788	Tuberculini aviarri derivatum proteinosum purificatum ..	4397
Thymolum	4299	Tuberculini bovini derivatum proteinosum purificatum ..	4398
Tiamulin	4300	Tuberculini derivatum proteinosum purificatum ad usum	
Tiamulin hydrogenofumaras ad usum veterinarium	4301	humanum	4399
Tiamulinum ad usum veterinarium	4303	Tuberculinum pristinum ad usum humanum	4401
Tianeptinum natricum	4306	Tylosini phosphas ad usum veterinarium	4402
Tiapridi hydrochloridum	4307	Tylosini phosphatidisolutio ad usum veterinarium	4407
Tibolonus	4310	Tylosini tartras ad usum veterinarium	4416
Ticarcillinum natricum	4311	Tylosinum ad usum veterinarium	4411
Ticlopidini hydrochloridum	4313	Typhae pollis	1626
Tigecyclinum	4315	Tyrosinum	4421

Tyrothricinum	4422	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum.....	1055
U		Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum	1057
Ubidecarenonum	4427	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et poliomyelitidis inactivatum adsorbatum.....	1058
Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis	1791	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, hepatitidis B (ADNr), poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum.....	1058
Ureum	4429	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, poliomyelitidis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum.....	1060
Urofollitropinum	4429	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, hepatitidis B (ADNr), poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum.....	1052
Urokinasum	4431	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum	1062
Urtica dioica ad praeparationes homoeopathicas.....	1860	Vaccinum encephalitidis ixodibus advectae inactivatum....	1095
Urticae folium.....	1678	Vaccinum encephalomyelitidis infectivae aviariae vivum.....	10.2-4949
Urticae radix.....	1679	Vaccinum erysipelatis suillae inactivatum.....	1205
Uvae ursi folium	1483	Vaccinum febris flavae vivum	10.2-4895
V		Vaccinum febris typhoidis	1121
Vaccina ad usum humanum	966	Vaccinum febris typhoidis polysaccharidicum.....	1122
Vaccina ad usum veterinarium.....	10.2-4884	Vaccinum febris typhoidis vivum perorale (stirpis Ty 21a)..	1123
Vaccinum actinobacillosidis inactivatum ad suem	1158	Vaccinum furunculosidis inactivatum ad salmonidas cum adiuvazione oleosa ad injectionem	1206
Vaccinum adenovirosis caninae vivum	10.2-4923	Vaccinum haemophili stirpi b et meningococcale classis C coniugatum	1094
Vaccinum adenovirosis caninae inactivatum	1159	Vaccinum haemophili stirpis b coniugatum	1029
Vaccinum anaemiae infectivae pulli vivum	10.2-4933	Vaccinum hepatitidis A inactivatum adsorbatum	1039
Vaccinum anthracis adsorbatum ab colato culturarum ad usum humanum	1038	Vaccinum hepatitidis A inactivatum adsorbatum et febris typhoidis polysaccharidicum	1041
Vaccinum anthracis vivum ad usum veterinarium	1263	Vaccinum hepatitidis A inactivatum et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum	1042
Vaccinum aphtharum epizooticarum inactivatum ad ruminantes.....	1161	Vaccinum hepatitidis A inactivatum virosomale	1043
Vaccinum Bordetellae bronchisepticae vivum ad canem	1213	Vaccinum hepatitidis B (ADNr)	1046
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae inactivatum.....	10.2-4901	Vaccinum hepatitidis viralis anatis stirpis I vivum	10.2-4950
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae vivum.....	10.2-4914	Vaccinum herpesvirus equini inactivatum	1198
Vaccinum brucellosis (Brucella melitensis stirps Rev. 1) vivum ad usum veterinarium	1216	Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli coronaviro illatae.....	10.2-4911
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae inactivatum	10.2-4902	Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli rotaviro illatae.....	10.2-4912
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae vivum	10.2-4916	Vaccinum influenzae equinae inactivatum	1163
Vaccinum calicivirus felinae inactivatum	1153	Vaccinum influenzae inactivatum ad suem	1165
Vaccinum calicivirus felinae vivum	10.2-4918	Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis corticisque antigeniis praeparatum	1081
Vaccinum chlamydiosidis felinae inactivatum	1154	Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis virisque integris praeparatum	1087
Vaccinum cholerae aviariae inactivatum	1203	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum	1080
Vaccinum cholerae perorale inactivatum	1028	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum virosomale	1084
Vaccinum Clostridii botulinii ad usum veterinarium.....	1143	Vaccinum influenzae inactivatum ex viris integris praeparatum	1086
Vaccinum Clostridii chauvoei ad usum veterinarium.....	1143	Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum	1090
Vaccinum Clostridii novyi B ad usum veterinarium	1144	Vaccinum influenzae vivum pernasale	10.2-4893
Vaccinum Clostridii perfringentis ad usum veterinarium	1146	Vaccinum laryngotracheitidis infectivae aviariae vivum.....	10.2-4924
Vaccinum Clostridii septici ad usum veterinarium	1148	Vaccinum leptospirosis bovinae inactivatum	1167
Vaccinum coccidiosidis vivum ad pullum.....	10.2-4920	Vaccinum leptospirosis caninae inactivatum	1169
Vaccinum colibacillose fetus a partu recentis inactivatum ad ruminantes.....	1156	Vaccinum leucosis felinae inactivatum	1170
Vaccinum colibacillose fetus a partu recentis inactivatum ad suem	1155	Vaccinum mannheimiae bovinae inactivatum	1177
Vaccinum diarrhoeae viralis bovinae inactivatum	1160	Vaccinum mannheimiae inactivatum ad ovem	1178
Vaccinum diphtheriae adsorbatum	1048	Vaccinum meningococcale classis C coniugatum	1031
Vaccinum diphtheriae, antigeniis minutum, adsorbatum ..	1049	Vaccinum meningococcale classis A, C, W135 et Y coniugatum	1097
Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum	1050	Vaccinum meningococcale polysaccharidicum	1099
Vaccinum diphtheriae et tetani, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum.....	1051	Vaccinum morbi Aujeszkyi ad suem inactivatum	10.2-4904
Vaccinum diphtheriae, tetani et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum	1073	Vaccinum morbi Aujeszkyi vivum ad suem ad usum parenteralem.....	10.2-4926
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis ex cellulis integris adsorbatum	1072		
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum	1069		
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum.....	1071		
Vaccinum diphtheriae, tetani et poliomyelitidis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum	1075		
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis ex cellulis integris et poliomyelitidis inactivatum adsorbatum	1065		
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis ex cellulis integris, poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum	1067		

Vaccinum morbi Carrei vivum ad canem.....	10.2-4928	Vaccinum variolae vivum.....	1130
Vaccinum morbi Carrei vivum ad mustelidas	10.2-4929	Vaccinum vibriosidis aquae frigidae inactivatum ad salmonidas	1195
Vaccinum morbi haemorrhagici cuniculi inactivatum.....	10.2-4907	Vaccinum vibriosidis inactivatum ad salmonidas	1197
Vaccinum morbi Marek vivum	10.2-4930	Vaccinum viri parainfluenzae bovini vivum.....	10.2-4952
Vaccinum morbi oris rubri inactivatum ad Oncorhynchum mykissem.....	1175	Vaccinum viri syncytialis meatus spiritus bovini vivum.....	10.2-4954
Vaccinum morbi partus diminutionis MCMLXXVI inactivatum ad pullum.....	10.2-4905	Vaccinum zone vivum	1136
Vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum	1115	Vaginalia	1016
Vaccinum morbillorum, parotitidis, rubellae et varicellae vivum.....	1116	Valacicloviri hydrochloridum	4437
Vaccinum morbillorum vivum	1117	Valacicloviri hydrochloridum hydricum	4440
Vaccinum Mycoplasmatis galliseptici inactivatum	1199	Valeriana extractum aquosum siccum	1792
Vaccinum myxomatosis vivum ad cuniculum	10.2-4932	Valeriana extractum hydroalcoholicum siccum	1793
Vaccinum necrosis pancreaticae infectivae inactivatum ad salmonidas cum adiuvatione oleosa ad injectionem	1207	Valeriana radix	1794
Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae inactivatum ..	1180	Valeriana radix minutata	1796
Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae vivum	10.2-4935	Valeriana tinctura	1797
Vaccinum papillomaviri humani (ADNr)	1076	Valinum	4442
Vaccinum parainfluenzae viri canini vivum	10.2-4953	Valnemulini hydrochloridum ad usum veterinarium	4444
Vaccinum paramyxovirus 3 aviarii inactivatum ad meleagrem	10.2-4913	Valsartanum	4447
Vaccinum parotitidis vivum	1135	Vancomycini hydrochloridum	4448
Vaccinum parvovirosis caninae inactivatum	1181	Vanillinum	4452
Vaccinum parvovirosis caninae vivum	10.2-4936	Vardenafil hydrochloridum trihydricum	4453
Vaccinum parvovirosis inactivatum ad suem	10.2-4908	Vaselineum album	4454
Vaccinum pasteurellae inactivatum ad ovem	1184	Vaselineum flavum	4455
Vaccinum pertussis ex cellulis integris adsorbatum	1033	Vecuronii bromidum	4456
Vaccinum pertussis sine cellulis copurificatum adsorbatum	1035	Vedaprofenum ad usum veterinarium	4457
Vaccinum pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum	1036	Venlafaxini hydrochloridum	4459
Vaccinum pestis anatis vivum	10.2-4938	Verapamili hydrochloridum	4461
Vaccinum pestis classicae suillae vivum ex cellulis	10.2-4939	Verbasci flos	1474
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum	1100	Verbenae citriodorae folium	1799
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum coniugatum adsorbatum	1102	Verbenae herba	1800
Vaccinum pneumoniae enzooticae suillae inactivatum	1185	Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi ..	1810
Vaccinum poliomyletidis inactivatum	1104	Vigabatrinum	4463
Vaccinum poliomyletidis perorale	1107	Vinblastini sulfas	4464
Vaccinum pseudopestis aviariae inactivatum	10.2-4909	Vincaminum	4465
Vaccinum pseudopestis aviariae vivum	10.2-4940	Vincristini sulfas	4466
Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum	1112	Vindesini sulfas	4468
Vaccinum rabiei inactivatum ad usum veterinarium	1209	Vinorelbini tartras	4470
Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem et nyctereutem	10.2-4955	Vinpocetinum	4472
Vaccinum rhinitidis atrophicantis ingraevescensis suillae inactivatum	1188	Violae herba cum flore	1691
Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinae inactivatum	1191	Vitamin A synthetici densati pulvis	4476
Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinae vivum	10.2-4942	Vitaminum A	4473
Vaccinum rhinotracheitidis infectivae vivum ad meleagrem	10.2-4944	Vitaminum A syntheticum densatum oleosum	4475
Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae inactivatum	1192	Vitaminum A syntheticum, solubilisatum densatum in aqua dispergibile	4477
Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae vivum	10.2-4945	Voriconazolum	4479
Vaccinum rotaviri vivum perorale	1138		
Vaccinum rubellae vivum	1119		
Vaccinum Salmonellae Enteritidis inactivatum ad pullum	1193		
Vaccinum Salmonellae Enteritidis vivum perorale ad pullum	1258		
Vaccinum Salmonellae Typhimurium inactivatum ad pullum	1194		
Vaccinum Salmonellae Typhimurium vivum perorale ad pullum	1261		
Vaccinum tenosynovitidis viralis aviariae vivum	10.2-4946		
Vaccinum tetani ad usum veterinarium	1211		
Vaccinum tetani adsorbatum	1120		
Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum	1026		
Vaccinum varicellae vivum	1125		
Vaccinum variolae gallinaceae vivum	10.2-4947		

W

Warfarinum natricum	4483
Warfarinum natricum clathratum	4484

X

Xanthani gummi	3027
Xenoni (¹³³ Xe) solutio inyectabilis	1370
Xylazini hydrochloridum ad usum veterinarium	4489
Xylitolum	4490
Xylometazolini hydrochloridum	10.1-4783
Xylosum	4493

Y

Yohimbini hydrochloridum	4497
Yttrii (⁹⁰ Y) chloridi solutio ad radio-signandum	1370

Z

Zanamivirum hydricum	10.1-4787
Zanthoxyli bungeani pericarpium	1802
Zidovudinum	4502
Zinci acetas dihydricus	4505
Zinci acexamas	4506
Zinci chloridum	4507
Zinci gluconas	4508

<i>Zinci oxidum</i>	4508	<i>Ziprasidoni hydrochloridum monohydricum</i>	4512
<i>Zinci stearas</i>	4509	<i>Ziprasidoni mesilas trihydricus</i>	4514
<i>Zinci sulfas heptahydricus</i>	4510	<i>Zolmitriptanum</i>	4518
<i>Zinci sulfas hexahydricus</i>	4510	<i>Zolpidemi tartras</i>	10.1 -4790
<i>Zinci sulfas monohydricus</i>	4511	<i>Zopiclonum</i>	4521
<i>Zinci undecylenas</i>	4511	<i>Zuclopenthixoli decanoas</i>	4523
<i>Zingiberis rhizoma</i>	1564		

