

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. vétérinaires	
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

MONOGRAPHIES

Monographies générales

- Immunosérums 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 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 calicivirose 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)

Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin (1176)	Monographies
Vaccin vivant du virus parainfluenza canin (1955)	Clomifène (citrate de) (0997)
Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin (1177)	Oxytétracycline dihydratée (0199)
Vaccin vivant oral de la rage pour renards et chiens viverrins (0746)	Phénoxyéthylpénicilline (0148)
	Phénoxyéthylpénicilline 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 Tinnevely (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 souris 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’immunosérums, 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	+	+	-	-
Spiroplasm ⁽¹⁾	+	-	-	-
Mycobactéries	+	+	-	-
Essai sur souris ⁽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 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 ± 1 °C et observez-les pendant 14 jours. Si la culture cellulaire de production est maintenue à une température qui diffère de 36 ± 1 °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 ± 3 °C. Procédez à la lecture de la moitié des cultures après incubation à

5 ± 3 °C pendant 30 min et de l'autre moitié après incubation à 20-25 °C pendant 30 min. Il ne se présente aucun signe d'agents hémasorbants.

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

- Il est démontré que les cultures cellulaires utilisées pour les essais des virus étrangers sont appropriées pour détecter le contaminant cible.
- 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).
- 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.
- 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 immunosérums 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.
- 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 immunoabsorption 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 (détection 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.

Poudre jaune pâle, inodore.

4.1.1. RÉACTIFS

Benzéthonium (chlorure de). $C_{27}H_{42}ClNO_2$. (M_r 448,1).
1009900. [121-54-0]. Chlorure de benzyldiméthyl[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.

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 permissives.

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 utilisés 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 plurinucléées 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 permissives.

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'infectiosité 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 appliqué 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 spécifiques (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'immunosérums satisfont aux exigences de la monographie générale *Immunosérums 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 spécifiques.

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. Élimination 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 oeufs 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. Étant 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 viraux	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 viraux	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 viraux	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 viraux	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 viraux	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 viraux	Agents bactériens
Columbid herpèsvirus 1	

BOVINS	
Agents viraux	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 alcélapinés	
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 paravaccinose	
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 viraux	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		PORCINS	
Agents viraux	Agents bactériens	Agents viraux	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 aphteuse 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 Schmallerberg Virus de Wesselsbron Virus rabique Virus syncytial respiratoire ovin		Virus du syndrome respiratoire et reproducteur porcin Virus Nipah Virus rabique	
PORCINS		ÉQUIDÉS	
Agents viraux	Agents bactériens	Agents viraux	Agents bactériens
Adénovirus porcin Cirovirus porcin Coronavirus porcin (TGEV, PRCoV, PEDV) Entérovirus porcin Herpèsvirus porcin Parvovirus porcin Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication) Rotavirus porcin Virus de la diarrhée virale bovine Virus de la fièvre aphteuse Virus de la grippe Virus de la peste porcine africaine Virus de la peste porcine classique Virus de la stomatite vésiculeuse Virus de la variole porcine Virus de l'encéphalite japonaise Virus de l'encéphalomyocardite Virus de l'hépatite E	<i>Brucella suis</i> <i>Leptospira</i> spp.	Adénovirus équin Alphavirus de l'encéphalite équine Herpèsvirus équin (EHV-1, EHV-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	<i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i>
PORCINS		CANIDÉS	
Agents viraux	Agents bactériens	Agents viraux	Agents bactériens
Adénovirus canin Coronavirus canin Herpèsvirus canid Herpèsvirus porcin, type 1 Papillomavirus oral canin Parvovirus canin Virus de la maladie de carré Virus parainfluenza canin, type 2 Virus rabique	<i>Brucella canis</i> <i>Leptospira</i> spp.	Adénovirus canin Coronavirus canin Herpèsvirus canid Herpèsvirus porcin, type 1 Papillomavirus oral canin Parvovirus canin Virus de la maladie de carré Virus parainfluenza canin, type 2 Virus rabique	
PORCINS		FÉLINS	
Agents viraux	Agents bactériens	Agents viraux	Agents bactériens
Adénovirus canin Coronavirus canin Herpèsvirus canid Herpèsvirus porcin, type 1 Papillomavirus oral canin Parvovirus canin Virus de la maladie de carré Virus parainfluenza canin, type 2 Virus rabique	<i>Brucella canis</i> <i>Leptospira</i> spp.	Calicivirus félin 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	<i>Chlamydia felis</i>

FÉLINS	
Agents viraux	Agents bactériens
Virus de l'immunodéficience féline	
Virus du sarcome félin	
Virus rabique	

LAPINS	
Agents viraux	Agents bactériens
Arénavirus (virus de la chorioméningite lymphocytaire)	<i>Francisella tularensis</i>
Coronavirus entérique du lapin	
Herpesvirus cuniculi	
Herpèsvirus porcin, type 1	
Parvovirus du lapin	
Poxvirus du lapin	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	
Rotavirus	
Simplexvirus	
Virus de la maladie hémorragique du lapin	
Virus de l'encéphalomyocardite	
Virus du myxome et du fibrome	
Virus rabique	

RONGEURS (SOURIS)	
Agents viraux	Agents bactériens
Adénovirus de la souris	Bacille respiratoire associé aux cils <i>Helicobacter</i> spp.
Cytomégalovirus de la souris	
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 éleveur de la lactate déshydrogénase	
Virus Hantaan	
Virus minute de la souris	
Virus Sendai	
Virus thymique	

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

Virus de la pneumonie murine	
Virus Sendai	
Virus simien, type 5	

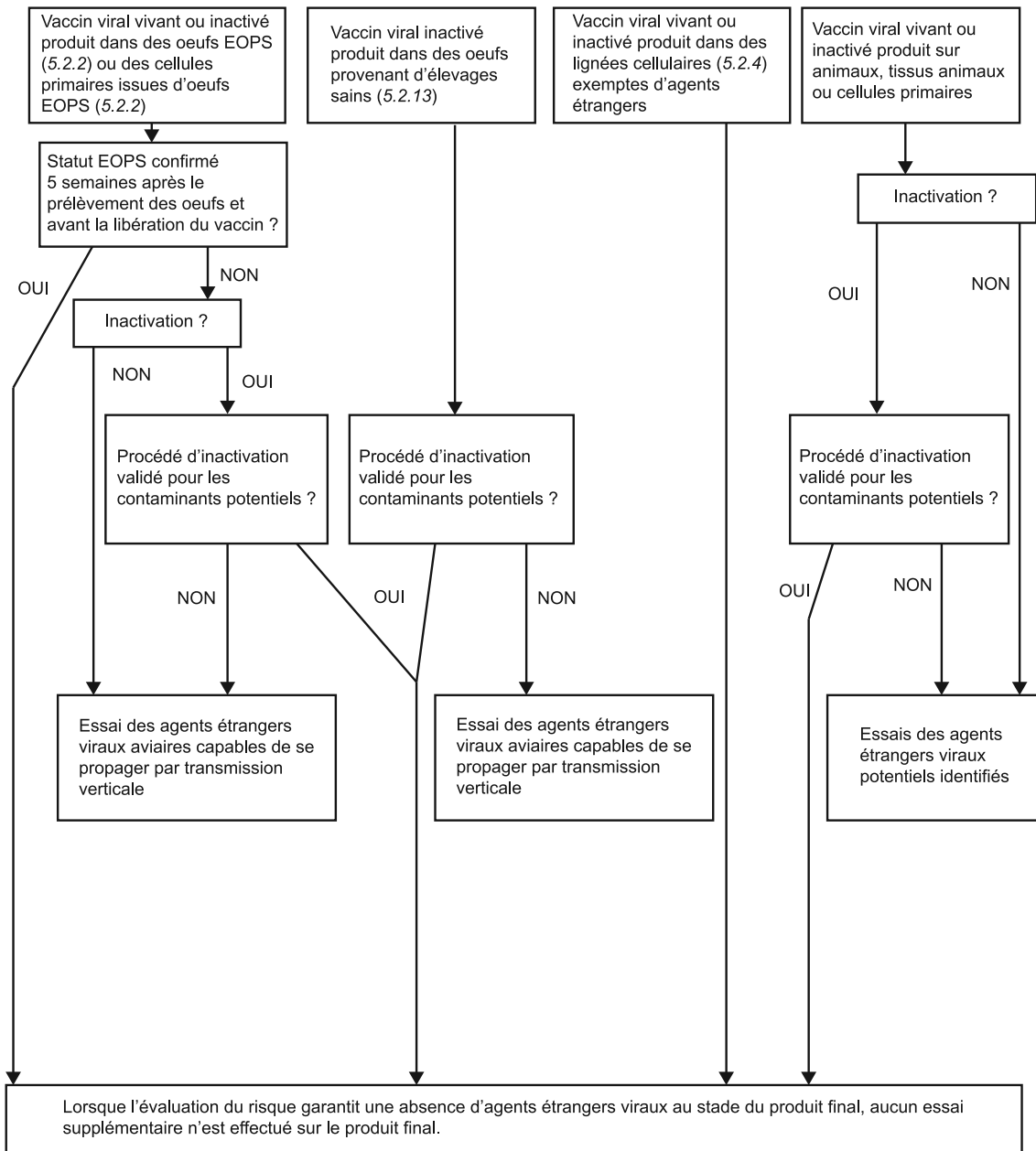
RONGEURS (RAT)	
Agents viraux	Agents bactériens
Coronavirus du rat / Virus de la sialodacryoadénite	Bacille respiratoire associé aux cils <i>Helicobacter</i> spp.
Réovirus, type 3	
Rétrovirus endogène (compétent pour la réplication)	
Virus de la pneumonie murine	
Virus de l'encéphalomyélite murine	
Virus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

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

SALMONIDÉS	
Agents viraux	Agents bactériens
Alphavirus des salmonidés	<i>Aeromonas salmonicida</i>
Virus de la nécrose hématopoïétique infectieuse (IHNV)	<i>Francisella</i> spp. ichtyopathogène
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 viraux	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'herpèsviriose du saumon masou	

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



5. Textes généraux



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

Immunosérums pour usage vétérinaire..... 4881 Vaccins pour usage vétérinaire.. 4884



07/2020:0030 ANTIGÈNE IMMUNISANT

IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Immunosera ad usum veterinarium

DÉFINITION

Les immunosérums 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'antisérums 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 immunosérums 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'immunosérums d'innocuité (5.2.6) et d'efficacité (5.2.7) satisfaisantes.

ANIMAUX DONNEURS

Les animaux utilisés sont exclusivement réservés à la production d'immunosérums. 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 spécifiques (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.

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 plasmaphère. 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 immunosérums purifiés, les globulines contenant les substances immunisantes peuvent être obtenues à partir de l'immunosérum 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'immunosérum 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'immunosérum 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 immunosérum 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'immunosérum 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 multidose, 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 immunosérums pour usage vétérinaire : bactéries, pas d'augmentation à 24 h et 7 jours, réduction de 3 log₁₀ 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 tient 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 plasmaphèrese, 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 immunosérum 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'immunosérum, la fréquence de production des lots et l'expérience acquise sur l'immunosérum 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 immunosérum 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 immunosérums bruts et purifiés doit se situer dans les limites approuvées pour les produits.

Formaldéhyde. Si le formaldéhyde est utilisé pour la production d'immunosérum, 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 immunosérums. 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 immunosérums 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 immunosérums liquides et aux immunosérums cryodesséchés reconstitués.

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

Albumine. Les immunosérums purifiés satisfont à l'essai de l'albumine. Sauf indication contraire dans la monographie, les immunosérums 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 immunosérums 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 immunosérums 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 immunosérums 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 immunosérums 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 ± 3 °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 immunosérums cryodesséchés :
 - le nom ou la composition et la quantité du liquide à ajouter,
 - la période pendant laquelle l'immunosérum peut être utilisé après reconstitution.

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 spécifiés, 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 viraux sont préparés par multiplication en cultures cellulaires appropriées (5.2.4), dans des tissus, dans des microorganismes, dans des oeufs 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'1 ou de plusieurs virus ou de sous-unités ou peptides viraux.

Les vaccins viraux 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'1 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.



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 immunosérums vétérinaires et 5.2.7. Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums 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

(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 finals 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 oeufs 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 oeufs embryonnés autres que des oeufs 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 oeufs.

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 consignés.

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 oeufs et aux produits récoltés à partir de tissus et d'oeufs 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 oeufs 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 VACCINALES

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,
- ophthalmique,
- 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 satisfaire 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 log₁₀ 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 viraux. 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 détoxification. Des validations ou des essais à chaque cycle de production sont effectués permettant de démontrer que l'agent d'inactivation ou de détoxification 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 détoxification. Un essai permettant de confirmer l'inactivation et/ou la détoxification complète est effectué à chaque cycle de production, immédiatement après l'étape d'inactivation et/ou de détoxification 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 détoxification 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 viraux. La méthode d'essai choisie sera appropriée au virus considéré et comprendra au moins 2 passages sur cultures cellulaires, dans des oeufs embryonnés ou, s'il n'y a aucune autre méthode de sensibilité appropriée, chez des animaux. La quantité de cellules, d'oeufs 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 oeufs 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 viraux vivants aviaires congelés ou cryodesséchés produits sur des oeufs 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 détoxification. 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 détoxification, 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 détoxification 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 détoxification 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 ± 3 °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 périmé 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



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 atténuées 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 atténuée du virus donneur et la souche virale vaccinale atténuée 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 atténuée du vaccin, comprenant notamment la description du protocole de dérivation de la semence à partir de(s) souche(s) atténuée(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 atténuée 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 atténuées 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 spécifiques (EOPS) (5.2.2).

LOTS DE SEMENCE

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

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

Seule une souche atténuée du virus donneur primaire qui a été reconnue, par une méthode appropriée (essai par PCR multiplexe, par exemple), exempte d'agents pathogènes respiratoires humains capables de répllication dans des oeufs peut être utilisée pour la production des lots de semence virale primaire atténuée. 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 atténuée doit avoir été approuvée par l'Autorité compétente. Le lot de semence virale primaire atténuée doit présenter les mêmes caractéristiques que la souche atténuée du virus donneur. Le nombre de passages exigé pour produire le lot de semence virale primaire atténuée à partir de la souche atténuée du virus donneur est limité et approuvé par l'Autorité compétente. Sauf exception justifiée et autorisée, la récolte virale constituant 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 atténuée 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 atténuée doit exprimer les antigènes hémagglutinine et neuraminidase de la souche virale de type sauvage et d'autres protéines de la souche atténuée du virus donneur.

La caractérisation du lot de semence virale primaire atténuée 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 atténuée 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 atténuée 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 atténuée 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 atténuée, 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 atténuée 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 atténuée, 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 atténuée, 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.

À 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 répllication 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 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 ensemençant 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 spécifiques (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 log₁₀) 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 ± 1 °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 log₁₀) 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 log₁₀) UI et d'au plus 50 000 (4,7 log₁₀) 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 log₁₀) UI et si dans 1 seul cas au plus, elle dépasse 100 (2,0 log₁₀) 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 sérums 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 gallocyanine. 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 cynomolgus 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 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. Au moins 2 pour cent des oeufs, mais au minimum 20 oeufs et au maximum 80, sont conservés comme oeufs 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 oeufs témoins non ensemencés sont traités de la même manière que les oeufs 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 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).

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 cellulaires.....	4939
Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle).....	4909	Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle).....	4940
Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux.....	4911	Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine.....	4942
Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux.....	4912	Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde.....	4944
Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde.....	4913	Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat.....	4945
Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire.....	4914	Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire.....	4946
Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire.....	4916	Vaccin vivant de la variole des gallinacés.....	4947
Vaccin vivant de la calicivirose du chat.....	4918	Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.....	4949
Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet.....	4920	Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I.....	4950
Vaccin vivant de l'adénovirose canine.....	4923	Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin.....	4952
Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire.....	4924	Vaccin vivant du virus parainfluenza canin.....	4953
Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour 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 viverrins.....	4955
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés.....	4929		
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 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 de poule embryonnés.** Si le virus vaccinal est multiplié dans des oeufs 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'oeufs 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'oeufs, 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'oeufs 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 oeufs 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 sérotype contenu dans le vaccin, par un essai sérologique approprié, par exemple la séroneutralisation. 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 oeufs 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 oeufs contenant des embryons vivants et celui des oeufs 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 oeufs contenant des embryons vivants dans la cavité allantoïdienne de 10 oeufs 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 oeufs contenant des embryons morts dans 10 oeufs 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 ± 1 °C pendant 7 jours. Effectuez un passage sur de nouvelles cultures cellulaires et faites incuber à 38 ± 1 °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 oeufs 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 oeufs 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 spécifiés (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 couvain. 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 couvain. La réponse en anticorps est mesurée par un essai de séroneutralisation.

Les oeufs sont récoltés pour couvain 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 sérums 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 ± 1 °C pendant 7 jours. Effectuez un passage sur de nouvelles cultures cellulaires et faites incuber à 38 ± 1 °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'AUEJSZKY 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 (troues, 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 troues gestantes, maintenez les troues 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 troues 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 (troues, 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 journalièrement 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 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 MCMLXXXVI 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 ± 1 °C pendant 7 jours, effectuez un passage et faites incuber les cellules à 38 ± 1 °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 précédant 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 précédant 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 parvovirus inactivatum ad suem

1. DÉFINITION

Le vaccin inactivé de la parvovirose porcine est une préparation d'une souche appropriée de parvovirus porcine, 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 viraux 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 porcine 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^e 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^e 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 porcine 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 porcine 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 confluentes 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 porcine 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 oeufs 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 oeufs 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 inactivé 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'isopropyle 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 sérums 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.

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 coronavirus 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 valide 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 valide 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 valide 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 améliorés 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 faite 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 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

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 atténué 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 poulets 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

atténué 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 atténué 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 tranchéale 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 des 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 immunosérums 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 immunosérums 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 épaissi 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 vaccinnante n'étant pas supérieure au titre en virus minimal indiqué sur l'étiquette.

07/2020:1102



VACCIN VIVANT DE LA CALICIVIROSE DU CHAT

Vaccinum calicivirose 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 $\geq 39,5$ °C	1
Température ≤ 37 °C	2
Ulcères (oraux ou du nez)	
– petits et peu nombreux	1
– importants et nombreux	3
Écoulement nasal	
– léger	1
– important	2
Écoulement 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 immunosérums 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 vaccinnante 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 gamétocytes 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 atténuées 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 prépatence, 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 atténuées, 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 épaissie 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 épaissie 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 épaissie et des mouchetures d'une matière rose issue de l'intestin sont observées.
- 3 La paroi intestinale est épaissie 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 épaissie. 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 érythrocytes digérés qui lui donnent une coloration caractéristique et une odeur putride. La paroi est très épaissie. 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 épaissie, 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 caecales. 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 épaissie. Le contenu caecal normal est présent.
- 3 De grandes quantités de sang ou des dépôts caecaux sont présents. Les parois caecales sont très épaissies. 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 prépatence 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 satisfait 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.



VACCIN VIVANT DE L'ADÉNOVIROSE CANINE

Vaccinum adenovirosidis 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, renouvelez le passage par administration à un groupe de 10 chiens.

Si le 5^e groupe de chiens ne présente aucun signe d'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, étternuements, 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 excrété.

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 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 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 réplique maximale du virus, préparez pour chaque poulet une suspension de prélèvements 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 réisolé 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 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 2-3-4) 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'AUEJESZKY POUR LE PORC POUR ADMINISTRATION PARENTÉRALE

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 journalièrement 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 10⁶ DICC₅₀, 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 journalièrement 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 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 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, renouvelez 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 vaccinnante 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 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'un élevage exempt de microorganismes pathogènes spécifiques (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, renouvelez 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 atténué 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'éclosabilité est observée entre les groupes I et III et si l'éclosabilité 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'herpèsvirus 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. A la fin de la période d'observation,

euthanasiez tous les poulets survivants et procédez à un examen anatomopathologique 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.* Titrer le virus vaccinal par inoculation à des cultures cellulaires appropriées (5.2.4). Si le titre en virus est déterminé en unités formant plaque (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.



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, atténué 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 précédant 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 isolement 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 oeufs 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 poulets qui ont au plus l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et issues 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 oeufs 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 oeufs, 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

suyant 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 oeufs 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 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 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 oeufs 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.



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 excrété 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 numérations 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 numérations 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 isolement 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 prélèvements contenant le virus. Administrez 1 mL de la suspension des prélèvements 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 excrété) 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'examen histologiques du thymus et du titre en virus présent dans les excréments. 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 intrapéritonéale 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 parvovirose 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 chien 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, renouvelez 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'examen histologiques du thymus et du titre en virus présent dans les excréments, 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 excrétion 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 vaccinnante 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 d'une espèce considérée comme étant la plus sensible parmi les espèces recommandées pour la vaccination, dont l'âge n'excède pas l'âge minimal qui sera recommandé pour la vaccination et exempts d'anticorps dirigés contre le virus de la peste du canard. 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 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 décelé 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 oeufs 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 précédant 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 précédant 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 sérums prélevés chez les porcelets nouveaux-nés avant la tétée 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 cochette ne présente une élévation de température supérieure à 1,5 °C pendant plus de 5 jours, et aucune truie ou cochette 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 exempts 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 exempts 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 (DP₅₀) chez le porc contenues dans la dose vaccinale, comme indiqué sur l'étiquette. Le vaccin contient au moins 100 DP₅₀ 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 DP₅₀ 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 DP₅₀.

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 vaccinate 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 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 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'éclosion), 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 :

	F2						Site de clivage	F1		
Site	111	112	113	114	115	116	V	117	118	119
	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'érythrocytes de poulets ni 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. **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 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.** 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 aviaire 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 fœtus 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 exempts 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 isolement 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 exempts 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, larmolement 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 vaccinnante 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 melegrem

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'écouvillons 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 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 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 laissez 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.

07/2020:1956

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	Cote
Mort	10
Etat dépressif	2
Température :	
39,5-40,0 °C	1
≥ 40,0 °C	2
≤ 37,0 °C	3
Glossite	3
Écoulement nasal léger	1
Écoulement nasal abondant	2
Toux	2
Eternuements	1
Eternuements paroxystiques	2
Écoulement oculaire léger	1
Écoulement 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 tenosynovitis 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 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 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

Vaccinum variolae gallinaeae 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 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 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 diphtériques 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 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 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. **Innocuité passive chez le poussin.** Vaccinez au moins 20 poulets 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.

07/2020:1315

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 de 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 indiquée sur l'étiquette.

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 pondueuses 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 oeufs 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 oeufs, 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 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**. 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. 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. 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 anamnétique. 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 précédant 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 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 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'excrétion 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 parainfluenza 3 bovin effectuées sur les sérums indiquent la présence d'une infection intercurrente par le virus pendant l'essai ou si plus de 2 veaux témoins ne présentent pas d'excrétion 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'excrétion 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 PARAINFLUENZA CANIN

Vaccinum parainfluenzae viri canini vivum

1. DÉFINITION

Le vaccin vivant du virus parainfluenza canin est une préparation d'une souche appropriée de virus parainfluenza 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 parainfluenza 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 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 parainfluenza 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 parainfluenza 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, renouvelez 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.

Utilisez au moins 15 chiens exempts d'anticorps dirigés contre le virus parainfluenza 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 journalièrement 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.

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 précédant 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

07/2020:1177



VACCIN VIVANT DU VIRUS SYNCYTIAL RESPIRATOIRE BOVIN

Vaccinum viri syncytialis meatus spiritus bovine 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).

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 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 indiquée 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 atténué 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, appéte 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 atténué 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 s'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 vaccinnante 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

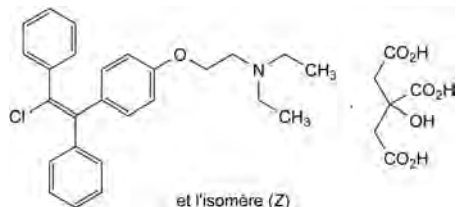
Clomifène (citrate de)..... 4959



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

Dihydrogène-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 2-[4-[(1E)-2-chloro-1,2-diphényléth-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 ($5 \mu\text{m}$).

Phase mobile : mélangez 400 mL d'acétonitrile pour chromatographie R et 600 mL d'eau pour chromatographie R et ajoutez 8,0 mL de diéthylamine 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 ($5 \mu\text{m}$).

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.

Rétention 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 *citrate de clomifène pour ID et dosage SCR*.

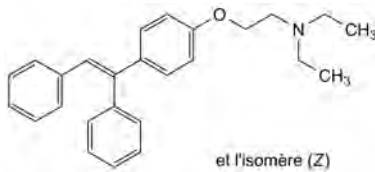
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

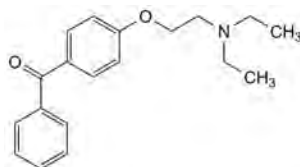
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C.

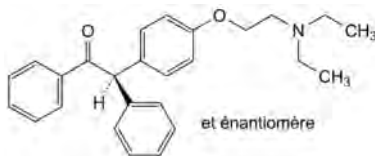
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions 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.



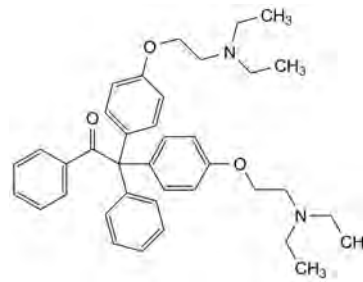
A. 2-[4-[(1E)-1,2-diphényléthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,



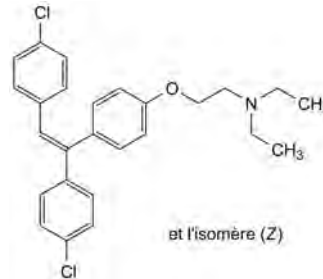
B. [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]phénylméthanone,



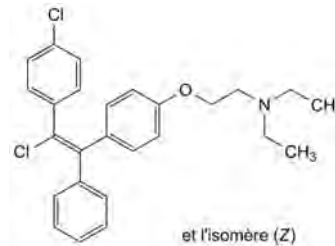
C. (2RS)-2-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthan-1-one,



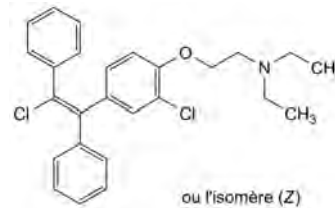
D. 2,2-bis[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthan-1-one,



E. 2-[4-[(1E)-1,2-bis(4-chlorophényl)éthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,



F. 2-[4-[(1E)-2-chloro-2-(4-chlorophényl)-1-phényléthén-1-yl]phénoxy]-N,N-diéthyléthan-1-amine,



GH. 2-[2-chloro-4-[(1E)-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

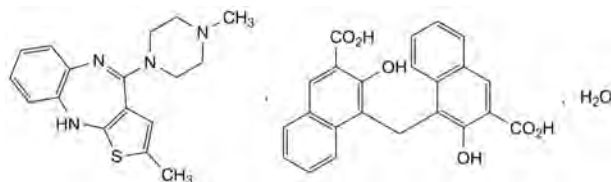
Olanzapine (embonate d') monohydraté..... 4963 Oxytétracycline dihydratée..... 4964



07/2020:3047

OLANZAPINE (EMBONATE D') MONOHYDRATÉ

Olanzapini embonas monohydricus



$C_{40}H_{36}N_4O_6S \cdot H_2O$
[221373-18-8]

M_r 719

DÉFINITION

4,4'-Méthylènebis(3-hydroxynaphtalène-2-carboxylate) de 2-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-10H-thiéno-[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 : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé à greffage extradense, postgreffé, pour chromatographie R (3,5 μ m),
– 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.

Échantillonneur automatique : réglé à 5 °C.

Injection : 10 μ L.

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 : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé à greffage extradense, postgreffé, pour chromatographie R (3,5 μ m),

– 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 $C_{40}H_{36}N_4O_6S$ en tenant compte de la teneur assignée du $C_{17}H_{20}N_4S$ dans l'olanzapine SCR et du facteur de conversion de 2,243.

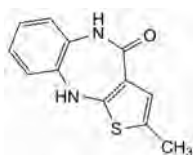
CONSERVATION

En récipient étanche.

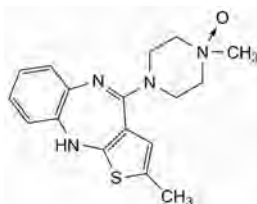
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, E, F.

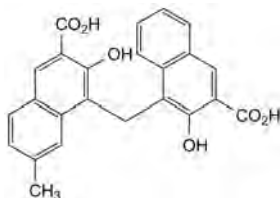
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions 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.



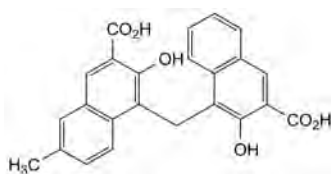
B. 2-méthyl-5,10-dihydro-4H-thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépin-4-one,



D. 1-oxido de 1-méthyl-4-(2-méthyl-10H-thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépin-4-yl)pipérazine,



E. acide 4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphtalén-1-yl)méthyl]-3-hydroxy-6-méthyl-2-carboxynaphtalène,



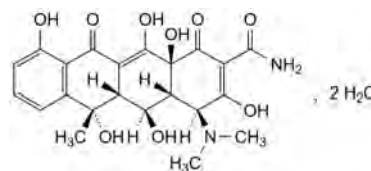
F. acide 4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphtalén-1-yl)méthyl]-3-hydroxy-7-méthyl-2-carboxynaphtalène.



07/2020:0199

OXYTÉTRACYCLINE DIHYDRATÉE

Oxytetracyclinum dihydricum



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$
[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 F_{254} 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 : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 μ m),
- 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, acétonitrile 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 μ L 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 $C_{22}H_{24}N_2O_9$, en tenant compte de la teneur assignée de l'oxytétracycline SCR.

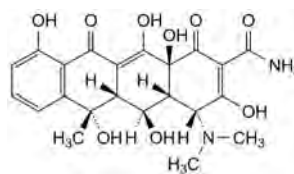
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

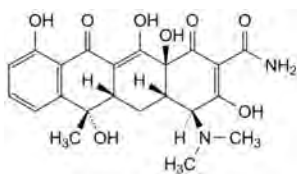
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

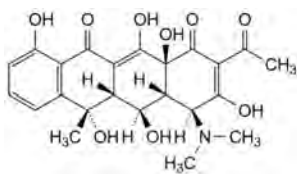
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire 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.



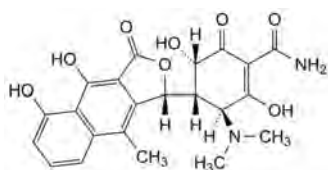
A. (4R,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-2-carboxamide (4-époxytétracycline),



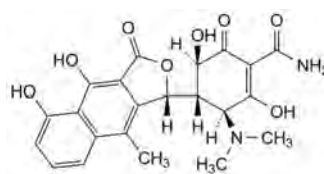
- B. (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (tétracycline),



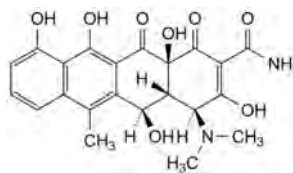
- C. (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4H,5H)-dione (2-acétyl-2-décarbamoxytétracycline),



- D. (3S,4S,5S)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydronaphto[2,3-c]furan-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ène-1-carboxamide,



- E. (3S,4S,5R)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydronaphto[2,3-c]furan-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ène-1-carboxamide,



- F. (4S,4aR,5R,12aS)-4-(diméthylamino)-3,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydro-tétracène-2-carboxamide (anhydrooxytétracycline).

P

Phénoxyméthylpénicilline.....	4969	Phytoménadione racémique.....	4972
Phénoxyméthylpénicilline potassique.....	4970		

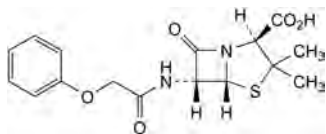


07/2020:0148

La solution est brun-rouge. Placez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE

Phenoxymethylpenicillinum



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$
[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.

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, $\varnothing = 4,6$ 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 = 0,5 ; 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.

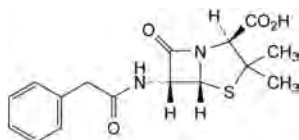
CONSERVATION

En récipient étanche.

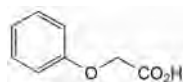
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F.

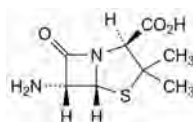
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire 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.



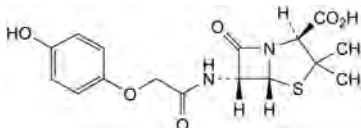
A. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



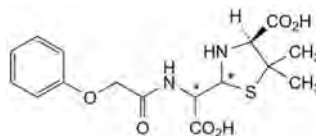
B. acide phénoxyacétique,



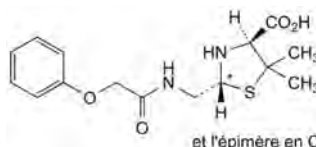
C. acide (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



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),



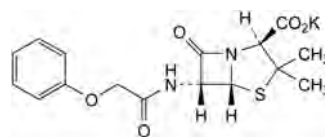
F. acide (2RS,4S)-5,5-diméthyl-2-[[2-(phénoxyacétyl)amino]méthyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénicilloïque de la phénoxyméthylpénicilline).



07/2020:0149

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE
POTASSIQUE

Phenoxymethylpenicillinum 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 : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ 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).

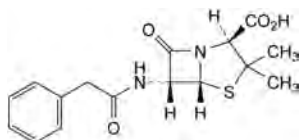
Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ en tenant compte de la teneur assignée de la *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR*.

Calculez la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique.

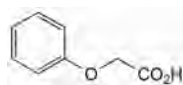
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F.

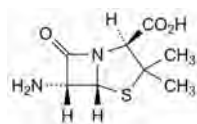
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire 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.



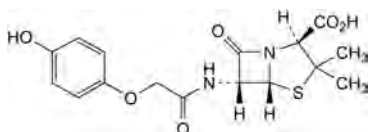
A. acide (2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



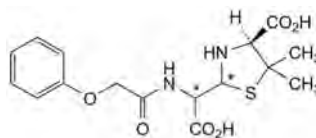
B. acide phénoxyacétique,



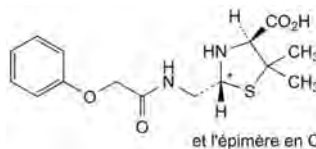
C. acide (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



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-phénoxyacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénicilloïque de la phénoxyméthylpénicilline),



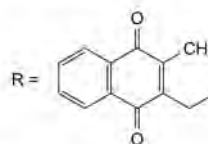
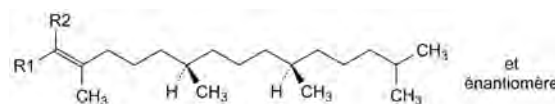
F. acide (2RS,4S)-5,5-diméthyl-2-[[2-(phénoxyacétyl)amino]méthyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylique (dérivé pénicilloïque de la phénoxyméthylpénicilline).

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

$C_{31}H_{46}O_2$

M_r 450,7

DÉFINITION

Mélange de 2-méthyl-3-[(2E,7RS,11RS)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-én-1-yl]naphthalène-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]naphthalène-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.

Équilibre : 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.

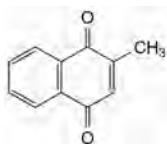
Calculez les teneurs pour cent en isomères de la *trans-phytoménadione* et en isomères de la *cis-phytoménadione* en tenant compte de la teneur assignée de la *phytoménadione SCR*.

CONSERVATION

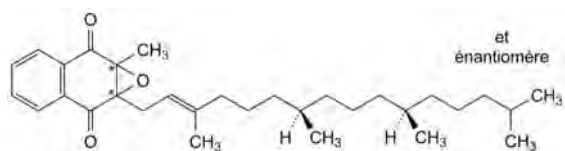
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 2-méthylnaphtalène-1,4-dione (ménadione),

B. (1aE,7aE)-1a-méthyl-7a-[(2E,7RS,11RS)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-én-1-yl]-1a,7a-dihydronaphto[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 latin5019

1. Prescriptions générales	3	2.2.65. Titrage voltamétrique	130
2.1. Appareils	17	2.2.66. Détection et mesure de la radioactivité.....	130
2.1.1. Compte-gouttes.....	17	2.2.7. Pouvoir rotatoire	28
2.1.2. Tableau de comparaison des filtres de verre fritté	17	2.2.8. Viscosité	29
2.1.3. Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses.....	17	2.2.9. Viscosité - méthode au tube capillaire.....	29
2.1.4. Tamis	18	2.3. Identification.....	141
2.1.5. Tubes pour essais comparatifs.....	19	2.3.1. Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels.....	141
2.1.6. Tubes détecteurs de gaz.....	19	2.3.2. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince.....	144
2.2. Méthodes physiques et physicochimiques	23	2.3.3. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince.....	145
2.2.1. Limpidité et degré d'opalescence des liquides	23	2.3.4. Odeur.....	145
2.2.10. Viscosité - Méthode du viscosimètre rotatif.....	30	2.4. Essais limites des impuretés.....	149
2.2.11. Intervalle de distillation	33	2.4.1. Ammonium	149
2.2.12. Point d'ébullition.....	33	2.4.10. Plomb dans les sucres.....	154
2.2.13. Dosage de l'eau par entraînement.....	34	2.4.11. Phosphates	154
2.2.14. Point de fusion - méthode au tube capillaire.....	35	2.4.12. Potassium	154
2.2.15. Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert..	35	2.4.13. Sulfates.....	155
2.2.16. Point de fusion - méthode de la fusion instantanée..	35	2.4.14. Cendres sulfuriques.....	155
2.2.17. Point de goutte	36	2.4.15. Nickel dans les polyols	155
2.2.18. Point de solidification.....	37	2.4.16. Cendres totales.....	155
2.2.19. Titrage ampérométrique	38	2.4.17. Aluminium	155
2.2.2. Degré de coloration des liquides.....	24	2.4.18. Formaldéhyde libre.....	156
2.2.20. Titrage potentiométrique.....	38	2.4.19. Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses.....	156
2.2.21. Fluorimétrie.....	39	2.4.2. Arsenic.....	149
2.2.22. Spectrométrie d'émission atomique.....	39	2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires	156
2.2.23. Spectrométrie d'absorption atomique.....	40	2.4.21. Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince.....	160
2.2.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge..	43	2.4.22. Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse	160
2.2.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible	46	2.4.23. Stéroïls dans les huiles grasses.....	162
2.2.26. Chromatographie sur papier	50	2.4.24. Identification et contrôle des solvants résiduels.....	10.1-4599
2.2.27. Chromatographie sur couche mince	51	2.4.25. Oxyde d'éthylène et dioxane	170
2.2.28. Chromatographie en phase gazeuse	52	2.4.26. <i>N,N</i> -Diméthylaniline.....	171
2.2.29. Chromatographie liquide.....	54	2.4.27. Métaux lourds dans les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales	171
2.2.3. Détermination potentiométrique du pH	26	2.4.28. Acide 2-éthylhexanoïque.....	173
2.2.30. Chromatographie d'exclusion	55	2.4.29. Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3	174
2.2.31. Électrophorèse.....	56	2.4.3. Calcium	150
2.2.32. Perte à la dessiccation.....	62	2.4.30. Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées	176
2.2.33. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ...	63	2.4.31. Nickel dans les huiles végétales hydrogénées	176
2.2.34. Analyse thermique.....	66	2.4.32. Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3	177
2.2.35. Osmolalité.....	69	2.4.4. Chlorures	150
2.2.36. Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective	70	2.4.5. Fluorures	150
2.2.37. Spectrométrie de fluorescence X.....	71	2.4.6. Magnésium	151
2.2.38. Conductivité.....	73	2.4.7. Magnésium et métaux alcalino-terreux.....	151
2.2.39. Distribution de la masse moléculaire des dextrans ...	75	2.4.8. Métaux lourds.....	151
2.2.4. pH approximatif des solutions	27	2.4.9. Fer	154
2.2.40. Spectroscopie dans le proche infrarouge	77	2,4-Dichlorobenzyle (alcool)	2574
2.2.41. Dichroïsme circulaire	82	2.5. Méthodes de dosage.....	181
2.2.42. Masse volumique d'un solide.....	83	2.5.1. Indice d'acide.....	181
2.2.43. Spectrométrie de masse.....	84	2.5.10. Combustion dans l'oxygène.....	184
2.2.44. Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique	87	2.5.11. Titrages complexométriques.....	184
2.2.45. Chromatographie en phase supercritique.....	88	2.5.12. Semi-microdosage de l'eau	185
2.2.46. Techniques de séparation chromatographique.....	88	2.5.13. Aluminium dans les vaccins adsorbés.....	186
2.2.47. Électrophorèse capillaire	10.1-4589	2.5.14. Calcium dans les vaccins adsorbés	186
2.2.48. Spectroscopie Raman	10.1-4594	2.5.15. Phénol dans les immunosérums et les vaccins.....	186
2.2.49. Méthodes du viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante.....	103	2.5.16. Protéines dans les vaccins polysidiques	186
2.2.5. Densité.....	27	2.5.17. Acides nucléiques dans les vaccins polysidiques ...	186
2.2.54. Focalisation isoélectrique.....	103	2.5.18. Phosphore dans les vaccins polysidiques.....	187
2.2.55. Cartographie peptidique	105	2.5.19. <i>O</i> -Acétyl dans les vaccins polysidiques	187
2.2.56. Analyse des acides aminés	109	2.5.2. Indice d'esters.....	181
2.2.57. Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif.....	116	2.5.20. Hexosamines dans les vaccins polysidiques	187
2.2.58. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.....	118	2.5.21. Méthylpentoses dans les vaccins polysidiques	188
2.2.59. Analyse glycanique des glycoprotéines	120	2.5.22. Acides uroniques dans les vaccins polysidiques	188
2.2.6. Indice de réfraction.....	28	2.5.23. Acide sialique dans les vaccins polysidiques.....	188
2.2.61. Caractérisation des solides cristallins par microcalorimétrie et calorimétrie en solution.....	126	2.5.24. Dioxyde de carbone dans les gaz	189
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		

2.5.25. Monoxyde de carbone dans les gaz.....	189	2.7.10. Dosage du facteur VII de coagulation humain	303
2.5.26. Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz ..	190	2.7.11. Dosage du facteur IX de coagulation humaine.....	304
2.5.27. Oxygène dans les gaz	191	2.7.12. Dosage de l'héparine dans les facteurs de	
2.5.28. Teneur en eau dans les gaz.....	191	coagulation	305
2.5.29. Dioxyde de soufre	191	2.7.13. Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D.....	305
2.5.3. Indice d'hydroxyle.....	181	2.7.14. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A.....	307
2.5.30. Substances oxydantes.....	192	2.7.15. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B	
2.5.31. Ribose dans les vaccins polysidiques.....	192	(ADNr)	309
2.5.32. Microdosage de l'eau	192	2.7.16. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux	
2.5.33. Protéines totales	193	acellulaire.....	309
2.5.34. Acide acétique dans les peptides synthétiques	196	2.7.17. Titrage de l'antithrombine III humaine	312
2.5.35. Protoxyde d'azote dans les gaz	197	2.7.18. Dosage du facteur II de coagulation humaine	312
2.5.36. Indice d'anisidine.....	197	2.7.19. Dosage du facteur X de coagulation humaine	313
2.5.37. Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle		2.7.2. Titrage microbiologique des antibiotiques	284
dans l'acide méthanesulfonique.....	197	2.7.20. Titrage de l'activité <i>in vivo</i> du vaccin	
2.5.38. Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle		poliomyélique inactivé.....	313
dans les substances actives	198	2.7.21. Dosage du facteur Willebrand humaine	315
2.5.39. Chlorure de méthanesulfonyl dans l'acide		2.7.22. Dosage du facteur XI de coagulation humaine.....	316
méthanesulfonique	199	2.7.23. Numération des cellules CD34/CD45+ dans les	
2.5.4. Indice d'iode	181	produits hématopoïétiques.....	316
2.5.40. Toluènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle		2.7.24. Cytométrie en flux	318
dans les substances actives	200	2.7.25. Dosage de l'inhibiteur de plasmine humaine.....	320
2.5.41. Benzènesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle		2.7.27. Indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines	
dans les substances actives	201	diphthériques et tétaniques (titrage de Ramon)	320
2.5.5. Indice de peroxyde.....	182	2.7.28. Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains	
2.5.6. Indice de saponification	183	formant colonie.....	321
2.5.7. Insaponifiable	183	2.7.29. Numération et viabilité des cellules nucléées	322
2.5.8. Dosage de l'azote aminé primaire aromatique.....	183	2.7.30. Dosage de la protéine C humaine	324
2.5.9. Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide		2.7.31. Dosage de la protéine S humaine	325
sulfurique.....	184	2.7.32. Dosage de l'inhibiteur d' α -1-protéinase humaine	326
2.6. Méthodes biologiques	205	2.7.34. Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humaine.....	326
2.6.1. Stérilité.....	205	2.7.35. Immunonéphélométrie pour le dosage des composants	
2.6.10. Histamine.....	215	de vaccins.....	327
2.6.11. Substances hypotensives.....	215	2.7.4. Dosage du facteur VIII de coagulation humaine.....	290
2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles :		2.7.5. Titrage de l'héparine.....	291
essais de dénombrement microbien	216	2.7.6. Titrage de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé	292
2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles :		2.7.7. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux à cellules	
recherche de microorganismes spécifiques.....	220	entières.....	297
2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes	225	2.7.8. Titrage de l'activité du vaccin tétanique adsorbé.....	297
2.6.15. Activateur de prékallikréine	229	2.7.9. Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline	302
2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour		2.8. Méthodes de pharmacognosie.....	331
usage humain	10.2-4859	2.8.1. Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique	331
2.6.17. Essai d'activité anticomplémentaire de		2.8.10. Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles.....	333
l'immunoglobuline	232	2.8.11. Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles	333
2.6.18. Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant ..	234	2.8.12. Huiles essentielles dans les drogues végétales	334
2.6.2. Mycobactéries.....	208	2.8.13. Résidus de pesticides	335
2.6.20. Titre en hémagglutinines anti-A et anti-B.....	235	2.8.14. Tanins dans les drogues végétales	337
2.6.21. Techniques d'amplification des acides nucléiques ..	236	2.8.15. Indice d'amertume.....	337
2.6.22. Facteurs de coagulation activés.....	241	2.8.16. Résidu sec des extraits	338
2.6.26. Recherche des anticorps anti-D dans		2.8.17. Perte à la dessiccation des extraits	338
l'immunoglobuline humaine.....	248	2.8.18. Dosage de l'aflatoxine B ₁ dans les drogues	
2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires ..	249	végétales.....	338
2.6.30. Essai d'activation des monocytes	251	2.8.2. Éléments étrangers.....	331
2.6.31. Contrôle microbiologique des médicaments à base		2.8.20. Échantillonnage et préparation d'échantillons de	
de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur		drogues végétales	340
préparation	258	2.8.21. Essai des acides aristolochiques dans les drogues	
2.6.33. Toxine coquelucheuse résiduelle.....	260	végétales	341
2.6.34. Essais des protéines issues de la cellule hôte	263	2.8.22. Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues	
2.6.35. Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de		végétales.....	343
la cellule hôte	268	2.8.23. Examen microscopique des drogues végétales	344
2.6.36. Contrôle microbiologique des produits		2.8.24. Indice de mousse.....	345
biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des		2.8.25. Chromatographie sur couche mince haute performance	
contaminants microbiens	270	des drogues végétales et préparations à base de drogue	
2.6.37. Principes de détection des virus étrangers dans les		végétale	346
médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de		2.8.3. Stomates et indice stomatique	331
méthodes de culture	10.2-4861	2.8.4. Indice de gonflement	332
2.6.38. Contrôle microbiologique des produits		2.8.5. Eau dans les huiles essentielles.....	332
biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes		2.8.6. Esters étrangers dans les huiles essentielles	332
spécifiés.....	275	huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les	
2.6.7. Mycoplasmes	209	huiles essentielles.....	332
2.6.8. Pyrogènes.....	214	2.8.8. Odeur et saveur des huiles essentielles.....	332
2.7. Titrages biologiques.....	283	2.8.9. Résidu d'évaporation des huiles essentielles	332
2.7.1. Méthodes immunochimiques.....	283	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(téréphtalate 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. Polyoléfinés	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 gommages 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 granules 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 pénétrométrie	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	5.2.6. Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires	713
4.1.2. Solutions étalons pour essais limites	648	5.2.7. Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires	716
4.1.3. Solutions tampons.....	653	5.2.8. Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire	717
4.2. Volumétrie	659	5.2.9. Évaluation de l'innocuité de chaque lot d'immunosérums pour usage vétérinaire.....	731
4.2.1. Substances étalons pour volumétrie	659	5.3. Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques	743
4.2.1. Substances étalons pour volumétrie	10.1-4607	5.4. Solvants résiduels	775
4.2.2. Solutions titrées.....	660	5.5. Tables alcoométriques	785
4-Aminobenzoïque (acide).....	1971	5.6. Titrage des interférons.....	799
5.1. Textes généraux sur la microbiologie	669	5.7. Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne.....	805
5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique	823	5.8. Harmonisation des pharmacopées.....	815
5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles.....	669	5.9. Polymorphisme	819
5.11. Section Caractères dans les monographies	829	A	
5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes	692	Abacavir (sulfate d')	1865
5.1.11. Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide des médicaments à visée antiseptique	695	Abeille domestique pour préparations homéopathiques... ..	1832
5.12. Étalons de référence	833	Abelmoschus (corolle d')	1397
5.1.2. Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles	672	Abréviations et symboles (1.)	3
5.1.3. Efficacité de la conservation antimicrobienne	676	Absinthe.....	1399
5.14. Médicaments de transfert génétique pour usage humain	839	Absorption atomique - spectrométrie (2.2.23.)	40
5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles.....	678	Acamprosate calcique.....	1866
5.1.5. Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses	679	Acanthopanax (écorce d').....	1400
5.15. Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients.....	855	Acarbose	1867
5.16. Cristallinité	861	Acariens pour produits allergènes.....	1869
5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique.....	679	Acébutolol (chlorhydrate d')	1870
5.17. Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques	865	Acéclofénac.....	1872
5.1.7. Sécurité virale	689	Acémétacine	1874
5.17.1. Recommandations relatives à l'essai de dissolution..	865	Acésulfame potassique.....	1876
5.1.8. Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation	690	Acétate de polyvinyle	3839
5.1.9. Indications sur l'application de l'essai de stérilité.....	691	Acétate de sodium ($[1-^{11}C]$), solution injectable d'	1329
5.2. Textes généraux sur les produits biologiques	701	Acétazolamide.....	1877
5.20. Impuretés élémentaires	881	Acétique (acide) dans les peptides synthétiques (2.5.34.) ..	196
5.21. Méthodes chimiométriques appliquées aux données analytiques.....	885	Acétique glacial (acide).....	1878
5.2.1. Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques.....	701	Acétone	1879
5.2.11. Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain	732	Acétylcholine (chlorure d').....	1880
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	Acétylcystéine.....	1881
5.2.13. Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire	10.2-4878	β -Acétyldigoxine.....	1882
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	Acétyle dans les vaccins polysidiques, O- (2.5.19.)	187
5.2.2. Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiques pour la production et le contrôle de qualité des vaccins	701	Acétylène à 1 pour cent dans l'azote (mélange intermédiaire d')	1885
5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise	10.1-4611	Acétylsalicylique (acide)	1886
5.23. Monographies d'extraits de drogues végétales (chapitre informatif).....	911	Acétyltryptophane, N-.....	1887
5.2.3. Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain.....	704	Acétyltyrosine, N-.....	1890
5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire.....	10.2-4869	Achillée millefeuille.....	1401
5.24. Imagerie chimique	915	Achyranthes bidentata (racine d').....	1402
5.25. Contrôle analytique des procédés.....	923	Aciclovir	1891
5.2.5. Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires.....	10.2-4871	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 étacrynique.....	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 méfénamique.....	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-dichlorobenzyle.....	2574
Acide phosphorique dilué.....	3799	Alcool benzyle.....	2107
Acide pipémidique trihydraté.....	3812	Alcool céstostéarylique.....	2323
Acide salicylique.....	4034	Alcool céstostéarylique émulsifiant (type A).....	2324
Acide sialique dans les vaccins polyosidiques (2.5.23.).....	188	Alcool céstostéarylique émulsifiant (type B).....	2326
Acide (S)-lactique.....	3271	Alcool cétylique.....	2329
Acide sorbique.....	4140	Alcool isopropylique.....	3224
Acide stéarique.....	4168	Alcool oléique.....	3646
Acide sulfurique.....	4205	Alcool polyvinyle.....	3843
Acide tannique.....	4233	Alcool stéarylique.....	4170
Acide tartrique.....	4235	Alcools de graisse de laine.....	1910
Acide thioctique.....	4291	Alcoométriques - tables (5.5.).....	785
Acide tiaprofénique.....	10.1-4777	Alcuronium (chlorure 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 (prémélanges 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	Alprostadil.....	1927
		Altéplase pour solution injectable.....	1929
		Altizide.....	10.1-4644
		Aluminium (2.4.17.).....	155
		Aluminium (chlorure 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	Anticcomplémentaire (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 homéopathi- ques	1830	Arsenic (2.4.2.)	149
Ammonium (chlorure d').....	1984	Arsenicum album pour préparations homéopathiques.....	1833
Ammonium (glycyrrhizate d')	1984	Arsénieux (anhydride) pour préparations homéopathi- ques	1833
Amobarbital	1985	Articaïne (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
Ampérométrie - 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
Amylmétacrésol	2003	Aténolol.....	10.1 -4651
Anacardier d'Orient pour préparations homéopathiques..	1831	Atomoxétine (chlorhydrate d').....	2041
Anacardium orientale pour préparations homéopathi- ques	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	Attractylodes 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 phénoxyéthylpénicilline 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
Azapénone pour usage vétérinaire.....	2053	Benzoyl (peroxyde de) hydraté.....	3755
Azathioprine.....	2054	Benzydamine (chlorhydrate de).....	2105
Azélastine (chlorhydrate d').....	2055	Benzyle (benzoate de).....	2107
Azithromycine.....	2056	Benzylique (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 procaine monohydratée.....	2111
Azote (monoxyde d').....	2060	Benzylpénicilline (procaine) monohydratée.....	2111
Azote pauvre en oxygène.....	2062	Benzylpénicilline sodique.....	2113
Azote (protoxyde d').....	2062	Bétacarotène.....	2115
B			
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	Bétacyclodextrine.....	2117
Bacampicilline (chlorhydrate de).....	2067	Bétacyclodextrine (éther sodium 4-sulfonatobutylique) ...	4202
Bacitracine.....	2069	Bétadex.....	2117
Bacitracine-zinc.....	2073	Bétahistine (dichlorhydrate de).....	2119
Baclofène.....	2077	Bétahistine (mésilate de).....	2120
Bactéricide, fongicide ou levuricide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.).....	695	Bétaméthasone.....	2121
Badiane.....	1452	Bétaméthasone (acétate de).....	2123
Badiane (huile essentielle de).....	1453	Bétaméthasone (dipropionate de).....	2125
Baie d'aubépine.....	10.1 -4623	Bétaméthasone (phosphate sodique de).....	2127
Bains de bouche (solutions pour).....	992	Bétaméthasone (valérate de).....	2129
Ballote noire.....	1455	Bétaxolol (chlorhydrate de).....	2131
Bambutérol (chlorhydrate de).....	2078	Beurre de cacao.....	2188
Barbital.....	2080	Bézafibrate.....	2132
Baryta muriatica pour préparations homéopathiques.....	1834	Bicalutamide.....	2133
Baryum (chlorure de) dihydraté pour préparations homéopathiques.....	1834	Bicisate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de).....	1350
Baryum (sulfate de).....	2080	Bifonazole.....	2135
Bâtons.....	980	Biologiques - méthodes (2.6.).....	205
Bâtons intra-utérins.....	995	Biologiques - titrages (2.7.).....	283
Bâtons pour usage nasal.....	1001	Biologiques (produits) - terminologie utilisée dans les monographies (5.2.1.).....	701
Baume de Tolu.....	1457	Biologiques (produits) - textes généraux (5.2.).....	701
Baume du Pérou.....	1457	Biothérapeutiques vivants pour usage humain (produits) ..	960
BCG - vaccin cryodesséché.....	1026	Biotine.....	2136
BCG pour immunothérapie.....	1025	Bipéridène (chlorhydrate de).....	2138
Béclométasone (dipropionate de).....	2081	Bisacodyl.....	2140
Béclométasone (dipropionate de) monohydraté.....	2084	Bismuth (sous-carbonate de).....	2141
Belamcanda chinensis (rhizome de).....	1458	Bismuth (sous-gallate de).....	2142
Belladone (feuille de).....	1460	Bismuth (sous-nitrate de) lourd.....	2143
Belladone (feuille de), extrait sec titré de.....	1461	Bismuth (sous-salicylate de).....	2144
Belladone (feuille de), teinture titrée de.....	1463	Bisoprolol (fumarate de).....	2145
Belladone (poudre titrée de).....	1464	Bistorte (rhizome de).....	1468
Belladone pour préparations homéopathiques.....	1834	Blé (amidon de).....	1950
Belladonna pour préparations homéopathiques.....	1834	Bléomycine (sulfate de).....	2147
Bénazépril (chlorhydrate de).....	2087	Bleu de méthylène.....	3479
Bendrofluméthiazide.....	2088	Bois de Panama (écorce de).....	1469
Benjoin de Sumatra.....	1465	Boldine.....	2149
Benjoin de Sumatra (teinture de).....	1466	Boldo (feuille de).....	1471
Benjoin du Laos.....	1467	Boldo (feuille de), extrait sec de.....	1472
Benjoin du Laos (teinture de).....	1467	Borax.....	2150
Benpéridol.....	2089	Bordetella bronchiseptica - vaccin vivant pour le chien ...	1213
		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
Brimonidie (tartrate de)	2151	Calcium (iodure de) tétrahydraté pour préparations homéopathiques.....	1837
Bromazépan	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) trihydraté	2218
Brompéridol (décanoate de).....	2159	Calcium (lévofolinat de) hydraté	2219
Bromphéniramine (maléate de).....	2161	Calcium (lévulinat de) dihydraté	2222
Bronchite infectieuse aviaire - vaccin inactivé.....	10.2-4901	Calcium (pantothénate 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	Calicivirose du chat - vaccin inactivé.....	1153
Buccales (capsules)	994	Calicivirose 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
Buflomédil (chlorhydrate de).....	2167	Candésartan cilexétel.....	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 (macroglglycérides)	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			
Cabergoline	2187	Capsules d'iodure (¹³¹ I) de sodium à usage diagnostique..	1336
Cacao (beurre de)	2188	Capsules d'iodure (¹³¹ I) de sodium à usage thérapeutique..	1337
Cachets.....	981	Capsules et comprimés - désagrégation (2.9.1.)	351
Cadmium (sulfate de) dihydraté pour préparations homéopathiques.....	1836	Capsules gastro-résistantes	981
Cadmium sulfuricum pour préparations homéopathi- ques	1836	Capsules intra-utérines	995
Caféine	2189	Capsules rectales	1013
Caféine monohydratée	2190	Capsules vaginales	1017
Calcarea fluorica pour préparations homéopathiques.....	1836	Captopril	2234
Calcarea iodata pour préparations homéopathiques	1837	Caractères (section) dans les monographies (5.11.).....	829
Calcifédiol monohydraté	2192	Caractérisation des préparations pour nébulisation (2.9.44.)	438
Calcipotriol	2193	Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement (2.9.49.)	446
Calcipotriol monohydraté	2195	Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre (2.9.33.).....	411
Calcitonine de saumon	2198	Caractérisation des solides cristallins par microcalorimétrie et calorimétrie en solution (2.2.61.)	126
Calcitriol	2200	Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (5.15.)	855
Calcium (2.4.3.).....	150	Carbachol.....	2236
Calcium (acétate de).....	2201	Carbamazépine	2237
Calcium (ascorbate de).....	2203	Carbasalate calcique	2238
Calcium (carbonate de)	2203	Carbidopa	2240
Calcium (chlorure de) dihydraté	2204	Carbimazol	2242
Calcium (chlorure de) hexahydraté.....	2205	Carbocistéine.....	2243
Calcium dans les vaccins adsorbés (2.5.14.).....	186	Carbomères	2244
Calcium (dobésilate de) monohydraté.....	2206	Carbone (dioxyde de).....	2245
Calcium édétate de sodium	4079	Carbone (monoxyde (¹⁵ O) de)	1285
Calcium (folinat de) hydraté	2207	Carbone (monoxyde de).....	2247
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
Carboplatine.....	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	Cétostéaryle (isononanoate de).....	2321
Carisoprodol.....	2254	Cétostéaryle (sulfate de) sodique.....	2322
Carmellose.....	2255	Cétostéarylique (alcool).....	2323
Carmellose calcique.....	2256	Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type A)	2324
Carmellose sodique	2256	Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type B)	2326
Carmellose sodique et cellulose microcristalline	2318	Cétrimide.....	2327
Carmellose sodique faiblement substituée	2257	Cétyle (palmitate de).....	2328
Carmustine	2258	Cétylique (alcool)	2329
Carnauba (cire de).....	2260	Cétylpyridinium (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	Chélideine	1502
Carthame (fleur de).....	1491	Chêne (écorce de).....	1504
Carthame (huile de) raffinée.....	2264	Chénodésoxycholique (acide)	2331
Cartographie peptidique (2.2.55.)	105	Chiendent (rhizome de).....	1504
Carvédilol	2265	Chitosane (chlorhydrate de).....	2333
Carvi.....	1492	Chlamydose 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	Chlordiazépoxyde.....	2341
Céfaclor.....	2266	Chlordiazépoxyde (chlorhydrate de)	2342
Céfadroxil monohydraté.....	2268	Chlorhexidine (diacétate de).....	2343
Céfalexine monohydratée.....	2269	Chlorhexidine (dichlorhydrate de).....	2346
Céfalotine 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	Chlorobutanol.....	2353
Céfépime (dichlorhydrate de) monohydraté.....	2279	Chlorobutanol 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	Cholécalférol	2368
Cellules génétiquement modifiées.....	840	Cholécalférol (concentrat de), forme huileuse.....	2369
Cellules nucléées - numération et viabilité (2.7.29.)	322	Cholécalférol (concentrat de), forme hydrodispersible ..	2370
Cellules souches hématopoïétiques humaines	2306	Cholécalférol (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	Clostridium novyi (type B) - vaccin pour usage vétérinaire	1144
Choline (¹¹ C)méthyl) (solution injectable de)	1286	Clostridium perfringens - vaccin pour usage vétérinaire	1146
Chondroïtine (sulfate sodique de)	2376	Clostridium septicum - vaccin pour usage vétérinaire	1148
Chromate (⁵¹ Cr) de sodium, solution stérile de	1330	Clotrimazole	2453
Chromatographie d'exclusion (2.2.30.)	55	Clou de girofle	1509
Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28.)	52	Clou de girofle (huile essentielle de)	1510
Chromatographie en phase supercritique (2.2.45.)	88	Cloxaciline sodique	2454
Chromatographie liquide (2.2.29.)	54	Clozapine	2456
Chromatographie sur couche mince (2.2.27.)	51	Cocaïne (chlorhydrate de)	2457
Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogue végétale (2.8.25.)	346	Coccidiose - vaccin vivant pour le poulet	10.2-4920
Chromatographie sur papier (2.2.26.)	50	Cocculus indicus pour préparations homéopathiques	1837
Chromatographique - techniques de séparation (2.2.46.)	88	Coco (huile de) raffinée	2458
Chrome (⁵¹ Cr) (édétate de), solution injectable d'	1287	Cocoyle (caprylocaprate de)	2459
Chymotrypsine	2379	Codéine (chlorhydrate de) dihydraté	2460
Ciclésone	2380	Codéine monohydratée	2462
Ciclopirox	2381	Codéine (phosphate de) hémihydraté	2464
Ciclopirox olamine	2382	Codéine (phosphate de) sesquihydraté	2467
Ciclosporine	2384	Codergocrine (mésilate de)	2469
Cilastatine sodique	2385	Codonopsis (racine de)	1511
Cilazapril	2387	Colchicine	2470
Cimétidine	2388	Colestyramine	2472
Cimétidine (chlorhydrate de)	2390	Colibacillose néonatale des porcelets - vaccin inactivé	1155
Cinchocaïne (chlorhydrate de)	2392	Colibacillose néonatale des ruminants - vaccin inactivé	1156
Cinéole	2394	Colistiméthate sodique	2474
Cinéole - dosage dans les huiles essentielles, 1,8- (2.8.11.)	333	Colistine (sulfate de)	2477
Cinnarizine	2395	Colle-fibrine (nécessaire de)	2478
Ciprofibrate	2396	Collyres	1002
Ciprofloxacine	2397	Colophane	1512
Ciprofloxacine (chlorhydrate de)	2399	Coloration (degré de) des liquides (2.2.2.)	24
Cire d'abeille blanche	2400	Colza (huile de) raffinée	2480
Cire d'abeille jaune	2401	Combustion dans l'oxygène (2.5.10.)	184
Cire de carnauba	2260	Complexe prothrombique humain	2480
Cisatracurium (bésilate de)	2402	Complexométriques - titrages (2.5.11.)	184
Cisplatine	2406	Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3 (2.4.29.)	174
Citalopram (bromhydrate de)	2408	Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse (2.4.22.)	160
Citalopram (chlorhydrate de)	2409	Comprimés	982
Citrate de gallium (⁶⁷ Ga) (solution injectable de)	1310	Comprimés - résistance à la rupture (2.9.8.)	366
Citrique (acide)	2411	Comprimés à croquer	984
Citrique (acide) monohydraté	2412	Comprimés à croquer de raltégravir	3961
Citron (huile essentielle de)	1505	Comprimés à libération modifiée	983
Citronnelle (huile essentielle de)	1506	Comprimés à sucer	993
Cladribine	2413	Comprimés de déféripone	2528
Clarithromycine	2415	Comprimés de lacosamide	3266
Classification granulométrique des poudres par tamisage (2.9.12.)	372	Comprimés de raltégravir	3962
Clazuril pour usage vétérinaire	2417	Comprimés de rosuvastatine	10.1-4762
Clébopride (malate de)	2419	Comprimés de sitagliptine	4068
Clémastine (fumarate de)	2420	Comprimés dispersibles	984
Clematis armandii (tige de)	1507	Comprimés effervescents	983
Clenbutérol (chlorhydrate de)	2422	Comprimés enrobés	983
Clindamycine (chlorhydrate de)	2423	Comprimés et capsules - désagrégation (2.9.1.)	351
Clindamycine (phosphate de)	2425	Comprimés gastrorésistants	983
Clioquinol	2428	Comprimés intra-utérins	995
Clobazam	2429	Comprimés non enrobés	983
Clobétasol (propionate de)	10.1-4661	Comprimés non enrobés - friabilité (2.9.7.)	365
Clobétasone (butyrate de)	2432	Comprimés orodispersibles	984
Clodronate disodique tétrahydraté	2433	Comprimés pour solutions et suspensions intra-utérines	995
Clofazimine	2435	Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales	1018
Clofibrate	2436	Comprimés solubles	984
Clofifène (citrate de)	10.2-4959	Comprimés sublinguaux et comprimés gingivaux	993
Clomipramine (chlorhydrate de)	2438	Comprimés vaginaux	1017
Clonazépam	2440	Compte-gouttes (2.1.1.)	17
Clonidine (chlorhydrate de)	2441	Concentrat d'acétate d' α -tocophéryle (forme pulvérulente)	4334
Cloпамide	2442	Concentrat de cholécalciférol, forme huileuse	2369
Clopidogrel (bésilate de)	2444	Concentrat de cholécalciférol, forme hydrodispersible	2370
Clopidogrel (chlorhydrate de)	2446	Concentrat de cholécalciférol, forme pulvérulente	2372
Clopidogrel (hydrogénosulfate de)	2447	Concentrat de vitamine A synthétique, forme huileuse	4475
Clorazépate dipotassique monohydraté	2449	Concentrat de vitamine A synthétique, forme pulvérulente	4476
Closantel sodique dihydraté pour usage vétérinaire	2451		
Clostridium chauvoei - vaccin pour usage vétérinaire	1143		

Concentrat de vitamine A synthétique, solubilisé/émulsion	4477	Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique et poliomyélitique (inactif) - vaccin adsorbé.....	1065
Concentration ionique - détermination potentiométrique à l'aide d'électrodes à membrane sélective (2.2.36.)	70	Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactif) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1067
Concentré d'antithrombine III humaine	2007	Coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité du vaccin (2.7.16.)	309
Concept F_0 - indications pour l'application à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses (5.1.5.)	679	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé.....	1069
Conductivité (2.2.38.)	73	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique et tétanique à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé.....	1071
Cône de houblon	1584	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactif) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1052
Conservation antimicrobienne - efficacité (5.1.3.)	676	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1055
Consistance - mesure par pénétrométrie (2.9.9.)	366	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1057
Contamination microbienne - contrôle des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactif) - vaccin adsorbé..	1058
Contamination microbienne - contrôle des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactif) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060
Contamination microbienne - contrôle des produits biothérapeutiques vivants - recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275	Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactif) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - essais de dénombrement microbien (2.6.12.)	216	Coriandre.....	1515
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - recherche des microorganismes spécifiés (2.6.13.)	220	Coriandre (huile essentielle de)	1516
Contamination particulière : particules non visibles (2.9.19.)	390	Corolle d'abelmoschus	1397
Contamination particulière : particules visibles (2.9.20.)	393	Cortisone (acétate de)	2494
Contrôle analytique des procédés (5.25.)	923	Corydalis (rhizome de)	1517
Contrôle de la qualité des vaccins - substitution de méthode(s) <i>in vitro</i> aux méthodes <i>in vivo</i> (5.2.14.)	738	Coton (huile de) hydrogénée	2496
Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.)	823	Coton hydrophile.....	2496
Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258	Couche mince - chromatographie (2.2.27.)	51
Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270	Coulométrie - microdosage de l'eau (2.5.32.)	192
Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275	Crèmes	1015
Contrôle microbiologique des produits cellulaires (2.6.27.)	249	Crésol brut.....	2497
Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien (2.6.12.)	216	Cristallinité (5.16.)	861
Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.13.)	220	Crocus sativus pour préparations homéopathiques.....	1839
Copolymère basique de méthacrylate de butyle.....	2482	Croscarmellose sodique	2498
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)	2483	Crospovidone	2499
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (dispersion de) à 30 pour cent	2484	Crotamiton	2501
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1)	2485	Cuivre (acétate de) monohydraté pour préparations homéopathiques.....	1840
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2)	2486	Cuivre pour préparations homéopathiques.....	1841
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type A)	2488	Cuivre (sulfate de)	2502
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type B)	2489	Cuivre (sulfate de) pentahydraté	2503
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique).....	2490	Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques	1288
Copovidone	2491	Cultures cellulaires utilisées pour la production de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4.)	10.2-4869
Coptis (rhizome de)	1512	Cuprum aceticum pour préparations homéopathiques.....	1840
Coquelicot (pétales de)	1514	Cuprum metallicum pour préparations homéopathiques..	1841
Coquelucheuse - toxine résiduelle (2.6.33.)	260	Curcuma (rhizome de).....	1519
Coquelucheux - vaccin adsorbé à cellules entières.....	1033	Cutanée (poudres pour application)	989
Coquelucheux - vaccin adsorbé, copurifié, acellulaire.....	1035	Cutanée (préparations liquides pour application).....	997
Coquelucheux - vaccin adsorbé, multicomposé, acellulaire.....	1036	Cutanée (préparations semi-solides pour application)	1014
Coquelucheux à cellules entières - titrage de l'activité du vaccin (2.7.7.)	297	Cutanée (préparations vétérinaires liquides pour application).....	1018
Coquelucheux (à cellules entières), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé.....	1072	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	Diacéérine	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	Dibrompropamide (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
Déféroxamine (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
Déméclocycline (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
Dénombrement microbien - essais - produits biothérapeutiques vivants (2.6.36.)	270	Diénogest	2585
Dénombrement microbien - essais (2.6.12.)	216	Diéthylcarbamazine (citrate de)	2586
Dénombrement 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	Diéthylène glycol et éthylène glycol dans les substances éthoxylées (2.4.30.)	176
Densité d'un solide (2.2.42.)	83	Diéthylène glycol (éther monoéthylrique de)	2588
Deptropine (citrate de)	2536	Diéthylène glycol (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	Difloxacin (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
Dessiccation - 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	Diményhydrinate	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
Dexpanthénol	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	Diphényldramine (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

Diphthérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1065	Donépézil (chlorhydrate de)	10.1-4670
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé	1067	Donépézil (chlorhydrate de) monohydraté.....	10.1-4672
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052	Dopamine (chlorhydrate de).....	2645
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1055	Dopexamine (dichlorhydrate de).....	2646
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1057	Dorzolamide (chlorhydrate de).....	2648
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1058	Dosage - méthodes (2.5.).....	181
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060	Dosage de la protéine C humaine (2.7.30.)	324
Diphthérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062	Dosage de la protéine S humaine (2.7.31.)	325
Diphthérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé.....	1072	Dosage de l'aflatoxine B ₁ dans les drogues végétales (2.8.18.).....	338
Diphthérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1069	Dosage de l'azote aminé primaire aromatique (2.5.8.)	183
Diphthérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé.....	1071	Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9.)	184
Diphthérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1073	Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (2.7.12.).....	305
Diphthérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1075	Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13.).....	305
Diphthériques et tétaniques - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320	Dosage de l'inhibiteur d' α -1-protéinase humain (2.7.32.).....	326
Dipivéfrine (chlorhydrate de)	2624	Dosage de l'inhibiteur de C1-estérase humain (2.7.34.)	326
Diprophylline	10.1-4669	Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (2.7.25.)	320
Dipyridamole	2627	Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales (2.8.22.)	343
Dirithromycine	2629	Dosage des impuretés élémentaires (2.4.20.)	156
Disopyramide.....	2630	Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles (2.8.11.).....	333
Disopyramide (phosphate de).....	2631	Dosage du facteur II de coagulation humain (2.7.18.).....	312
Dispersion à 30 pour cent de poly(acétate de vinyle)	3840	Dosage du facteur IX de coagulation humain (2.7.11.)	304
Dispersion de polyacrylate à 30 pour cent	3842	Dosage du facteur VII de coagulation humain (2.7.10.).....	303
Dispersion séchée de gomme arabique.....	3024	Dosage du facteur VIII de coagulation humain (2.7.4.)	290
Dispositifs cutanés.....	1016	Dosage du facteur Willebrand humain (2.7.21.)	315
Dispositifs transdermiques.....	984	Dosage du facteur X de coagulation humain (2.7.19.).....	313
Dispositifs transdermiques - essai de dissolution (2.9.4.) ..	361	Dosage du facteur XI de coagulation humain (2.7.22.)	316
Dissolution apparente (2.9.43.).....	437	Dosulépine (chlorhydrate de)	2650
Dissolution des dispositifs transdermiques - essai (2.9.4.)..	361	DOTATOC (gallium(⁶⁸ Ga)), solution injectable de	1312
Dissolution des formes solides - essai (2.9.3.).....	354	Doxapram (chlorhydrate de).....	2651
Dissolution des formes solides - recommandations sur l'essai (5.17.1.)	865	Doxazosine (mésilate de).....	2652
Dissolution des formes solides lipophiles - essai (2.9.42.)...	436	Doxépine (chlorhydrate de)	2654
Dissolution (essai de) des gommages à mâcher médicamenteuses (2.9.25.)	395	Doxorubicine (chlorhydrate de)	2655
Dissolution intrinsèque (2.9.29.)	403	Doxycycline (hyclate de).....	2657
Distillation - intervalle de (2.2.11.)	33	Doxycycline monohydratée.....	2659
Distribution de la masse moléculaire des dextrans (2.2.39.)..	75	Doxylamine (hydrogénosuccinate de).....	2660
Distribution granulométrique - estimation par tamisage analytique (2.9.38.).....	424	Drogue végétale et préparations à base de drogue végétale - chromatographie sur couche mince haute performance (2.8.25.).....	346
Disulfirame	2633	Drogues végétales	935
Dithranol	2633	Drogues végétales - détermination des huiles essentielles (2.8.12.).....	334
DL-Méthionine	3451	Drogues végétales - détermination des tanins (2.8.14.).....	337
DL- α -Tocophéryle (hydrogénosuccinate de)	4335	Drogues végétales - dosage de l'aflatoxine B ₁ (2.8.18.)	338
Dobutamine (chlorhydrate de)	2635	Drogues végétales - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.).....	343
Docétaxel	2636	Drogues végétales - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.).....	340
Docétaxel trihydraté.....	2638	Drogues végétales - essai des acides aristolochiques (2.8.21)	341
Docosate sodique.....	2640	Drogues végétales - examen microscopique (2.8.23.).....	344
Dodécyle (gallate de).....	2641	Drogues végétales : introduction	1397
Dompéridone	2641	Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales - métaux lourds (2.4.27.)	171
Dompéridone (maléate de)	2643	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
		Drosipirénone	2664
		Drynaria (rhizome de).....	1526
		Duloxétine (chlorhydrate de).....	2666
		Dutastéride	2668
		Dydrogesterone	2670
		E	
		Eau - microdosage (2.5.32.).....	192
		Eau - semi-microdosage (2.5.12.).....	185

Eau - teneur dans les gaz (2.5.28.)	191	Endotoxines bactériennes (2.6.14.)	225
Eau (¹⁵ O) injectable	1292	Énilconazole pour usage vétérinaire	2692
Eau dans les huiles essentielles (2.8.5.)	332	Énoxaparine sodique	2693
Eau par entraînement - détermination (2.2.13.)	34	Énoxolone	2696
Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse	4120	Enrofloxacin pour usage vétérinaire	2697
Eau pour préparation des extraits	2675	Entacapone	2698
Eau pour préparations injectables	2676	Entécavir monohydraté	2700
Eau pour usage pharmaceutique - carbone organique total (2.2.44.)	87	EOPS (poulets) - élevages pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)	701
Eau purifiée	2679	Éphédra (partie aérienne d')	1539
Eau tritiée (³ H) (solution injectable d')	1293	Éphédrine	2702
Eau-solide (interactions) : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.)	428	Éphédrine (chlorhydrate d')	2702
Ébastine	2681	Éphédrine (chlorhydrate d') racémique	2704
Ébullition - point (2.2.12.)	33	Éphédrine hémihydratée	2705
Échantillonnage et préparation d'échantillons de drogues végétales (2.8.20.)	340	Épi fructifère de brunelle commune	1478
Echinacea angustifolia (racine d')	1527	Epicarpe et mésocarpe de mandarine	1619
Echinacea pallida (racine d')	1529	Épicarpe et mésocarpe d'orange amère	1671
Echinacea purpurea (parties aériennes fleuries d')	1530	Épinastine (chlorhydrate d')	2706
Echinacea purpurea (racine d')	1532	Épinéphrine	1899
Eclipta (partie aérienne d')	1534	Épinéphrine (tartrate d')	1900
Éconazole	2682	Épirubicine (chlorhydrate d')	2707
Éconazole (nitrate d')	2683	Éplérénone	2708
Écorce d'acanthopanax	1400	Eptacog alfa (activé), solution concentrée d'	2808
Écorce de bois de Panama	1469	Ergocalciférol	2710
Écorce de chêne	1504	Ergométrine (maléate d')	10.1 -4677
Écorce de Fraxinus chinensis	10.1 -4626	Ergotamine (tartrate d')	2713
Écorce de Magnolia officinalis	1615	Érythritol	2715
Écorce de Paeonia suffruticosa	1680	Érythromycine	2716
Écorce de prunier d'Afrique	1723	Érythromycine (estolate d')	2720
Écorce de saule	1751	Érythromycine (éthylsuccinate d')	2724
Écorce de saule (extrait sec d')	1753	Érythromycine (lactobionate d')	2726
Écorce d'eucommia	1542	Érythromycine (stéarate d')	2730
Écorce d'hamamélis	1580	Érythropoïétine (solution concentrée d')	2733
Écoulement (2.9.16.)	375	Escitalopram	2737
Édétate de chrome (⁵¹ Cr) (solution injectable d')	1287	Escitalopram (oxalate d')	10.1 -4678
Édétate disodique	2684	Ésérine (salicylate d')	2742
Édétique (acide)	2685	Eskétamine (chlorhydrate d')	2743
Édotréotide (gallium (⁶⁸ Ga)), solution injectable de	1312	Ésoméprazole magnésique dihydraté	2744
Édrophonium (chlorure d')	2686	Ésoméprazole magnésique trihydraté	2746
Efficacité de la conservation antimicrobienne (5.1.3.)	676	Ésoméprazole sodique	2748
Efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation (5.2.7.)	716	Essai d'activation des monocytes (2.6.30.)	251
Électrodes à membrane sélective - détermination potentiométrique de la concentration ionique (2.2.36.)	70	Essai d'activité anticcomplémentaire de l'immunoglobuline (2.6.17.)	232
Électrophorèse (2.2.31.)	56	Essai de dissolution - recommandations (5.17.1.)	865
Électrophorèse capillaire (2.2.47.)	10.1 -4589	Essai de dissolution des dispositifs transdermiques (2.9.4.)	361
Éléments étrangers (2.8.2.)	331	Essai de dissolution des formes solides (2.9.3.)	354
Éleuthérocoque	1536	Essai de dissolution des formes solides lipophiles (2.9.42.)	436
Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)	701	Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses (2.9.25.)	395
Élevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire (5.2.13.)	10.2 -4878	Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (2.7.9.)	302
Éméastine (difumarate d')	2687	Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant (2.6.18.)	234
Émission atomique - spectrométrie (2.2.22.)	39	Essai des acides aristolochiques dans les drogues végétales (2.8.21.)	341
Emplâtres médicamenteux	1016	Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16.)	10.2 -4859
Émulsions, solutions et suspensions intra-utérines	995	Essai des endotoxines bactériennes (2.6.14.)	225
Énalapril (maléate d')	2690	Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17.)	376
Énalaprilate dihydraté	2688	Essais des protéines issues de la cellule hôte (2.6.34.)	263
Encens indien	1538	Essais limites - solutions étalons (4.1.2.)	648
Encéphalite verno-estivale - vaccin inactivé	1095	Essais limites des impuretés (2.4.)	149
Encéphalomyélite infectieuse aviaire - vaccin vivant	10.2 -4949	EST animales - produits comportant un risque de transmission	962
Encéphalopathies spongiformes animales - réduction du risque de transmission par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.)	717	EST 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	Estérase (C1-) - dosage de l'inhibiteur humain (2.7.34.)	326
Endotoxines bactériennes - recommandations pour la réalisation de l'essai (5.1.10.)	692	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	Extrait fluide titré d'ipécacuanha.....	1590
Estradiol (benzoate d').....	2749	Extrait hydroalcoolique sec de valériane.....	1793
Estradiol hémihydraté.....	2751	Extrait mou titré de piment de Cayenne.....	1696
Estradiol (valérate d').....	2752	Extrait sec de feuille d'artichaut.....	1439
Estriol.....	2754	Extrait sec de feuille de boldo.....	1472
Estrogènes conjugués.....	2756	Extrait sec de feuille de mélisse.....	1641
Étacrynique (acide).....	2759	Extrait sec de feuille de menthe poivrée.....	1644
Étain colloïdal (solution injectable d'), et de technétium (^{99m} Tc).....	1350	Extrait sec de feuille d'olivier.....	1664
Étain (pyrophosphate d') (solution injectable de) et de technétium (^{99m} Tc).....	1362	Extrait sec de feuille et fleur d'aubépine.....	1449
Étalons de référence (5.12.).....	833	Extrait sec de ginseng.....	1559
Étamsylate.....	2760	Extrait sec de passiflore.....	1571
Étanercept.....	2761	Extrait sec de réglisse pour aromatisation.....	1688
Éthacridine (lactate d') monohydraté.....	2766	Extrait sec de écorce de saule.....	1731
Éthambutol (chlorhydrate d').....	2767	Extrait sec d'écorce de saule.....	1753
Éthanol - teneur (2.9.10.).....	368	Extrait sec d'harpagophyton.....	1582
Éthanol à 96 pour cent.....	2769	Extrait sec purifié et titré de chardon marie.....	1501
Éthanol anhydre.....	2771	Extrait sec purifié et titré de fruit frais de myrtille.....	1655
Éther.....	2773	Extrait sec quantifié de millepertuis.....	1649
Éther anesthésique.....	2773	Extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo.....	1565
Éthinylestradiol.....	2774	Extrait sec titré d'aloès.....	1416
Éthionamide.....	2776	Extrait sec titré de bourdaine.....	1478
Éthosuximide.....	2777	Extrait sec titré de cascara.....	1496
Éthylcellulose.....	2779	Extrait sec titré de feuille de belladone.....	1461
Éthyle (acétate d').....	2780	Extrait sec titré de feuille de séné.....	1760
Éthyle (oléate d').....	2781	Extrait sec titré de marron d'Inde.....	1623
Éthyle (parahydroxybenzoate d').....	2781	Extrait sec titré d'opium.....	1667
Éthyle (parahydroxybenzoate d') sodique.....	2783	Extraits - perte à la dessiccation (2.8.17.).....	338
Éthylènediamine.....	2784	Extraits - résidu sec (2.8.16.).....	338
Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées (2.4.30.).....	176	Extraits de drogues végétales.....	936
Éthylèneglycol (monopalmitostéarate d').....	2785	Extraits de drogues végétales - Monographies (chapitre informatif) (5.23.).....	911
Éthylèneglycol (monostéarate d').....	2785	Extraits fluides.....	938
Éthylhexanoïque (acide), 2- (2.4.28.).....	173	Extraits mous.....	938
Éthylmorphine (chlorhydrate d').....	2786	Extraits secs.....	939
Éthylparabène.....	2781	Extraits utilisés dans la préparation des médicaments à base de plantes pour usage oral - contrôle microbiologique des médicaments et des (2.6.31.).....	258
Éthylparabène sodique.....	2783	Extraits utilisés dans la préparation des médicaments à base de plantes pour usage oral - qualité microbiologique des médicaments et des (5.1.8.).....	690
Étidronate disodique.....	2787		
Étifénine-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d').....	1351	F	
Étiléfrine (chlorhydrate d').....	2788	Facteur II de coagulation humain - dosage (2.7.18.).....	312
Étodolac.....	2789	Facteur IX de coagulation humain.....	2815
Étofénamate.....	2791	Facteur IX de coagulation humain - dosage (2.7.11.).....	304
Étomidate.....	2793	Facteur IX de coagulation humain (ADNr), poudre pour solution injectable de.....	2816
Etoposide.....	2794	Facteur IX de coagulation humain (ADNr), solution concentrée de.....	2819
Eucalyptus (feuille d').....	1540	Facteur VII de coagulation humain.....	2807
Eucalyptus (huile essentielle d').....	1541	Facteur VII de coagulation humain - dosage (2.7.10.).....	303
Eucommia (écorce d').....	1542	Facteur VIIa de coagulation humain (ADNr), solution concentrée de.....	2808
Eugénol.....	2797	Facteur VIII de coagulation humain.....	2813
Évaluation aérodynamique des particules fines dans les préparations pour inhalation (2.9.18.).....	376	Facteur VIII de coagulation humain - dosage (2.7.4.).....	290
Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7.).....	716	Facteur VIII de coagulation humain (ADNr).....	2814
Évaluation de l'innocuité de chaque lot d'immunosérums pour usage vétérinaire (5.2.9.).....	731	Facteur Willebrand humain.....	2826
Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6.).....	713	Facteur Willebrand humain - dosage (2.7.21.).....	315
Évérolimus.....	2799	Facteur X de coagulation humain - dosage (2.7.19.).....	313
Evodia (fruit d').....	1544	Facteur XI de coagulation humain.....	2825
Examen microscopique des drogues végétales (2.8.23.).....	344	Facteur XI de coagulation humain - dosage (2.7.22.).....	316
Examétazime-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d').....	1353	Facteurs de coagulation - dosage de l'héparine (2.7.12.).....	305
Excipients, caractéristiques liées à la fonctionnalités des (5.15.).....	855	Facteurs de coagulation activés (2.6.22.).....	241
Exclusion - chromatographie (2.2.30.).....	55	Famotidine.....	2827
Exémestane.....	10.1-4681	Fébanfel pour usage vétérinaire.....	2829
Extrait aqueux sec de valériane.....	1792	Felbinac.....	2830
Extrait de palmier de Floride.....	1682	Félocipine.....	2831
Extrait de sabal.....	1682	Félypressine.....	2832
Extrait fluide de matricaire.....	1629	Fenbendazole pour usage vétérinaire.....	2833
Extrait fluide quantifié de feuille et fleur d'aubépine.....	1448	Fenbufène.....	2834
Extrait fluide titré de quinquina.....	1729	Fénofibrate.....	2836
		Fénotérol (bromhydrate de).....	2837

Fenouil amer (fruit de)	1546	Fils chirurgicaux, catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire.....	1387
Fenouil amer (fruit de), huile essentielle de.....	1547	Fils chirurgicaux, fil de lin stérile en distributeur pour usage vétérinaire.....	1388
Fenouil amer (parties aériennes de), huile essentielle des..	1548	Fils chirurgicaux, fil de polyamide stérile en distributeur pour usage vétérinaire.....	1388
Fenouil doux (fruit de)	1551	Fils chirurgicaux, fil de poly(téréphtalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire.....	1389
Fentanyl.....	2838	Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles.....	1377
Fentanyl (citrate de)	2840	Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire.....	1389
Fenticonazole (nitrate de).....	2842	Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles.....	1380
Fenugrec.....	1552	Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques tressés stériles.....	1382
Fer (2.4.9.).....	154	Fils chirurgicaux pour usage humain : introduction ..	10.1-4619
Fer pour préparations homéopathiques.....	1843	Fils chirurgicaux, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire.....	1390
Fermentation (produits de)	962	Filtres de verre fritté.....	17
Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9.).....	499	Finastéride	2851
Fermetures et récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.).....	467	Finesse des poudres (2.9.35.).....	419
Fermetures et récipients en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.).....	498	Fingolimod (chlorhydrate de).....	2853
Fermetures et tubulures - silicone-élastomère (3.1.9.).....	473	Fipronil pour usage vétérinaire.....	2854
Ferrique (chlorure) hexahydraté.....	2843	Flavoxate (chlorhydrate de).....	2855
Ferrum metallicum pour préparations homéopathiques ..	1843	Flécaïnide (acétate de).....	2856
FET (¹⁸ F) (solution injectable de)	1304	Fleur d'arnica	1434
Feuille d'artichaut	1438	Fleur d'aubépine (feuille et)	1447
Feuille d'artichaut (extrait sec de)	1439	Fleur d'aubépine (feuille et), extrait fluide quantifié de....	1448
Feuille d'aubépine (fleur et).....	1447	Fleur d'aubépine (feuille et), extrait sec de.....	1449
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait fluide quantifié de....	1448	Fleur de bouillon blanc.....	1474
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait sec de.....	1449	Fleur de camomille romaine	1485
Feuille de belladone.....	1460	Fleur de carthame.....	1491
Feuille de belladone (extrait sec titré de).....	1461	Fleur de lavande.....	1600
Feuille de belladone (teinture titrée de).....	1463	Fleur de Magnolia officinalis.....	1617
Feuille de boldo.....	1471	Fleur de matricaire	1630
Feuille de boldo (extrait sec de).....	1472	Fleur de mauve.....	1636
Feuille de bouleau.....	1475	Fleur de sophora.....	1772
Feuille de busserole	1483	Fleur de sureau.....	1780
Feuille de cassis.....	1497	Fleur de tilleul	1789
Feuille de digitale pourprée.....	1522	Fleur d'oranger amer.....	1674
Feuille de framboisier.....	10.1-4624	Fleur d'oranger amer (huile essentielle de).....	1658
Feuille de frêne.....	1554	Floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques - indice (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320
Feuille de ginkgo.....	1567	FLT (¹⁸ F) (solution injectable de).....	1282
Feuille de guimauve.....	1578	Flubendazole	2858
Feuille de lierre	1604	Flucloxacilline magnésique octahydratée	2859
Feuille de maté	1628	Flucloxacilline sodique.....	2861
Feuille de mauve	1635	Fluconazole.....	2863
Feuille de mélisse.....	1639	Flucytosine.....	2864
Feuille de mélisse (extrait sec de)	1641	Fludarabine (phosphate de).....	2866
Feuille de menthe poivrée.....	1643	Fludésoxyglucose (¹⁸ F) (solution injectable de)	1293
Feuille de menthe poivrée (extrait sec de).....	1644	Fludrocortisone (acétate de)	2868
Feuille de renouée des teinturiers.....	1736	Flumazénil	2870
Feuille de sauge officinale.....	1748	Flumazénil (N-[¹¹ C]méthyl), solution injectable de.....	1296
Feuille de sauge trilobée.....	1750	Fluméquine.....	2871
Feuille de séné (extrait sec titré de).....	1760	Flumétasone (pivalate de).....	2872
Feuille de stramoine	1777	Flunarizine (dichlorhydrate de)	2874
Feuille de verveine odorante	1799	Flunitrazépam	2875
Feuille d'eucalyptus	1540	Flunixin méglumine pour usage vétérinaire.....	2876
Feuille d'hamamélis.....	1581	Fluocinolone (acétonide de).....	2877
Feuille d'olivier	1663	Fluocortolone (pivalate de)	10.1-4685
Feuille d'olivier (extrait sec de)	1664	Fluorescéine.....	2881
Feuille d'ortie.....	1678	Fluorescéine sodique.....	2882
Fexofénadine (chlorhydrate de)	2844	Fluorescéine-X - spectrométrie (2.2.37.).....	71
Fibrine (colle-), nécessaire de	2478	Fluorimétrie (2.2.21.)	39
Fibrinogène humain	2845	Fluorocholine (¹⁸ F) (solution injectable de).....	1297
Fièvre aphteuse - vaccin inactivé pour ruminants	1161	Fluorodésoxythymidine (¹⁸ F) (solution injectable de)	1282
Fièvre charbonneuse - vaccin pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture).....	1038	Fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution électrophile (solution injectable de)	1299
Fièvre charbonneuse - vaccin vivant sporulé pour usage vétérinaire.....	1263	Fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution nucléophile (solution injectable de)	1301
Fièvre jaune - vaccin vivant.....	10.2-4895	Fluoroéthyl-L-tyrosine (¹⁸ F) (solution injectable de)	1304
Filgrastim (solution concentrée de)	2846	Fluoromisonidazole (¹⁸ F) (solution injectable de).....	1307
Filgrastim (solution injectable de).....	2849		
Films orodispersibles.....	994		
Fils chirurgicaux, catgut stérile.....	1375		

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	G	
Fluphénazine (dichlorhydrate de)	2891	Gabapentine	2959
Fluphénazine (énantate de)	10.1 -4688	Gadobutrol monohydraté	2960
Flurazépam (monochlorhydrate de)	2894	Gadodiamide hydraté	2962
Flurbiprofène	2895	Gaiacol	2964
Fluspirilène	2896	Galactomannane du guar	3045
Flutamide	2898	Galactose	2966
Fluticasone (propionate de)	2899	Galantamine (bromhydrate de)	2967
Flutrimazole	2901	Gallium (⁶⁷ Ga) (citrate de), solution injectable de	1310
Fluvastatine sodique	2902	Gallium (⁶⁸ Ga) (chlorure de) pour radiomarquage, solution de	1310
Fluvoxamine (maléate de)	2904	Gallium (⁶⁸ Ga) édotrétotide (solution injectable de)	1312
FMISO (¹⁸ F) (solution injectable de)	1307	Gallium (⁶⁸ Ga) DOTATOC (solution injectable de)	1312
Focalisation isoélectrique (2.2.54.)	103	Gammacyclodextrine	10.1 -4693
Foie de morue d'élevage (huile de)	2906	Gammadex	10.1 -4693
Foie de morue (huile de) (type A)	2910	Ganciclovir	2971
Foie de morue (huile de) (type B)	2914	Gangreneux (immunosérum) (Clostridium novyi)	1269
Foliole de séné	10.1 -4630	Gangreneux (immunosérum) (Clostridium perfringens) ..	1270
Folique (acide) hydraté	2918	Gangreneux (immunosérum) (Clostridium septicum)	1271
Follitropine	2920	Gangreneux (immunosérum) polyvalent	1272
Follitropine (solution concentrée de)	2926	Gargarisme (solutions pour)	992
Fonction Fc de l'immunoglobuline - essai (2.7.9.)	302	Gastrodia (rhizome de)	1557
Fongicide, bactéricide ou levuricide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695	Gattilier (fruit de)	1558
Formaldéhyde libre (2.4.18.)	156	Gattilier (fruit de), extrait sec de	1559
Formaldéhyde (solution de) à 35 pour cent	2932	Gaz - dosage de l'oxygène (2.5.27.)	191
Formes pharmaceutiques (glossaire)	979	Gaz - dosage du dioxyde de carbone (2.5.24.)	189
Formes solides - essai de dissolution (2.9.3.)	354	Gaz - dosage du monoxyde d'azote et du dioxyde d'azote (2.5.26.)	190
Formes solides - recommandations sur l'essai de dissolution (5.17.1.)	865	Gaz - dosage du monoxyde de carbone (2.5.25.)	189
Formes solides lipophiles - essai de dissolution (2.9.42.) ..	436	Gaz - dosage du protoxyde d'azote (2.5.35.)	197
Formique (acide)	2933	Gaz - teneur en eau (2.5.28.)	191
Formotérol (fumarate de) dihydraté	2934	Gaz - tubes détecteurs (2.1.6.)	19
Foscarnet sodique hexahydraté	2936	Gaz pour inhalation (krypton (^{81m} Kr))	1320
Fosfomycine calcique	2937	Géfitinib	2973
Fosfomycine sodique	2938	Gel de phosphate d'aluminium	1936
Fosfomycine trométamol	2940	Gélatine	2974
Fosinopril sodique	2941	Gels	1016
Fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour produits allergènes	2944	Gels injectables	1006
Framboisier (feuille de)	10.1 -4624	Gélules	980
Framycétine (sulfate de)	2945	Gemcitabine (chlorhydrate de)	2976
Fraxinus chinensis (écorce de)	10.1 -4626	Gemfibrozil	2977
Frêne (feuille de)	1554	Genièvre	1560
Friabilité des comprimés non enrobés (2.9.7.)	365	Genièvre (huile essentielle de)	1561
Friabilité des granulés et des sphéroïdes (2.9.41.)	434	Gentamicine (sulfate de)	2979
Fructose	2947	Gentiane (racine de)	1562
Fruit d'amomum	1417	Gentiane (teinture de)	1563
Fruit d'anis	1431	Germes de blé (huile de) raffinée	2981
Fruit de fenouil amer	1546	Germes de blé (huile de) vierge	2981
Fruit de fenouil amer (huile essentielle de)	1547	Gestion des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (5.2.5.)	10.2 -4871
Fruit de fenouil doux	1551	Gestodène	2982
Fruit de gattilier	1558	Gingembre	1564
Fruit de gattilier (extrait sec de)	1559	Gingivales (solutions)	992
Fruit de jasmin du Cap	1595	Gingivaux (comprimés)	993
Fruit de lyciet de Barbarie	1610	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de)	1565
Fruit de palmier de Floride	1685	Ginkgo (feuille de)	1567
Fruit de Polygonum orientale	1718	Ginseng	1569
Fruit de sabal	1685	Ginseng (extrait sec de)	1571
Fruit de schisandra de Chine	1754	Glibenclamide	2984
Fruit de séné	10.1 -4632	Gliclazide	2985
Fruit d'evodia	1544	Glimépiride	2987
Fruit frais de myrtille	1654	Glipizide	2989
Fruit frais de myrtille (extrait sec purifié et titré de)	1655	Glossaire (formes pharmaceutiques)	979
Fruit rond d'amomum	1419	Glucagon humain	2991
Fruit sec de myrtille	1657		
Fucus	1798		
Fulvestrant	2947		

Gluconate ferreux	2992	Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires).....	1081
Gluconate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de).....	1354	Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, virosomal) ..	1084
Glucosamine (chlorhydrate de)	2993	Grippal - vaccin vivant nasal.....	10.2-4893
Glucosamine (sulfate de) - chlorure de potassium.....	2995	Grippe équine - vaccin inactivé	1163
Glucosamine (sulfate de) - chlorure de sodium	2996	Grippe porcine - vaccin inactivé.....	1165
Glucose.....	2997	Griséofulvine.....	3042
Glucose liquide	2999	Groupes fonctionnels et ions - réactions d'identité (2.3.1.)..	141
Glucose liquide (nébulisat de).....	2999	Guaifénésine.....	3043
Glucose monohydraté	3000	Guanéthidine (monosulfate de).....	3045
Glutamique (acide).....	3002	Guar.....	1575
Glutathion.....	3003	Guar (galactomannane du).....	3045
Glycérides hémisynthétiques solides.....	3005	Guarana (graine de)	1576
Glycérides hémisynthétiques solides avec additifs	3006	Guimauve (feuille de).....	1578
Glycérol.....	3008	Guimauve (racine de).....	1579
Glycérol à 85 pour cent.....	3009	H	
Glycérol (dibéhénate de).....	3010	Haemophilus type b - vaccin conjugué.....	1029
Glycérol (distéarate de)	3011	Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1067
Glycérol formal.....	3012	Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé...	1052
Glycérol (monocaprylate de).....	3013	Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé	1062
Glycérol (monocaprylocaprate de).....	3014	Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1055
Glycérol (monolinoléate de).....	3015	Haemophilus type b et méningococcique groupe C - vaccin conjugué.....	1094
Glycérol (mono-oléate de).....	3016	Halofantrine (chlorhydrate d').....	3049
Glycérol (monostéarate de) 40-55.....	3017	Halopéridol.....	3050
Glycérol (triacétate de).....	4361	Halopéridol (décanoate d').....	3051
Glycéryle (trinitrate de), solution de.....	3019	Halothane.....	3053
Glycine	3020	Hamamélis (écorce d')	1580
Glycoprotéines - analyse glycanique (2.2.59.)	120	Hamamélis (feuille d').....	1581
Glycopyrronium (bromure de)	3022	Harmonisation des pharmacopées (5.8.).....	815
Glycyrrhizate d'ammonium	1984	Harpagophyton (extrait sec d')	1582
Gomme adragante	1572	Harpagophyton (racine d')	1582
Gomme arabique	1574	Haute performance - chromatographie sur couche mince des drogues végétales et préparations à base de drogue végétale (2.8.25.)	346
Gomme arabique (dispersion séchée de).....	3024	Hedera helix pour préparations homéopathiques	1844
Gomme xanthane	3027	Hélium	3055
Gommes à mâcher médicamenteuses	985	Hémagglutinines anti-A et anti-B - titre (2.6.20.)	235
Gommes à mâcher médicamenteuses - essai de dissolution (2.9.25.)	395	Hémodiafiltration (solutions concentrées pour hémodiafiltration et pour)	4121
Gommes laques.....	3026	Hémodiafiltration (solutions pour hémodiafiltration et pour)	4129
Gonadoreline (acétate de).....	3028	Hémodialyse (eau pour dilution des solutions concentrées pour)	4120
Gonadotrophine chorionique	3029	Hémodialyse (solutions concentrées pour)	4126
Gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire.....	3030	Hémodialyse (solutions pour).....	4126
Gonflement - indice (2.8.4.)	332	Hémodiafiltration (solutions concentrées pour) et pour hémodiafiltration	4121
Goséréline.....	3031	Hémodiafiltration (solutions pour hémodiafiltration et pour)	4129
Goutte - point (2.2.17.)	36	Hémodialyse (eau pour dilution des solutions concentrées pour)	4120
Gouttes buvables.....	999	Hémodialyse (solutions concentrées pour)	4126
Graine de Guarana	1576	Hémodialyse (solutions pour).....	4126
Graine de larme de Job	1599	Hémodiafiltration (solutions concentrées pour) et pour hémodiafiltration	4121
Graine de lin.....	1608	Hémodiafiltration (solutions pour hémodiafiltration et pour)	4129
Graine de psyllium	1724	Héparine - dosage dans les facteurs de coagulation (2.7.12.).....	305
Graine d'ispaghul.....	1594	Héparine - titrage (2.7.5.)	291
Graine d'ispaghul (tégument de la).....	1594	Héparine calcique.....	3056
Graisse de laine	3033	Héparine sodique.....	3058
Graisse de laine (alcools de).....	1910	Héparines de basse masse moléculaire	3060
Graisse de laine hydratée.....	3037	Hépatite A - titrage de l'activité du vaccin (2.7.14.)	307
Graisse de laine hydrogénée.....	3038	Hépatite A - vaccin inactivé adsorbé.....	1039
Gramicidine.....	3039	Hépatite A - vaccin inactivé, virosomal	1043
Grande camomille	1484	Hépatite A (immunoglobuline humaine de l').....	3133
Granisétron (chlorhydrate de)	3040	Hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique polysidique - vaccin	1041
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		

Hépatite A (inactivé) et hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1042	Homéopathiques (préparations), Hyoscyamus niger pour.....	1847
Hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité du vaccin (2.7.15.).....	309	Homéopathiques (préparations), Hypericum perforatum pour.....	1848
Hépatite B (ADNr) - vaccin.....	1046	Homéopathiques (préparations), Ignatia amara pour.....	1849
Hépatite B (ADNr), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé.....	1073	Homéopathiques (préparations), kalium bichromicum pour.....	1851
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052	Homéopathiques (préparations), magnesia fluorata pour.....	10.1-4640
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1057	Homéopathiques (préparations), magnesia phosphorica pour.....	1852
Hépatite B (ADNr) et hépatite A (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1042	Homéopathiques (préparations), Nux-vomica pour.....	1852
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l').....	3134	Homéopathiques (préparations), pétrole pour.....	1855
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l') pour administration par voie intraveineuse.....	3134	Homéopathiques (préparations), picricum acidum pour..	1855
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	Homéopathiques (préparations), sélénium pour.....	1856
Hépatite virale du canard, type I - vaccin vivant.....	10.2-4950	Homéopathiques (préparations), staphysagria pour.....	1856
Heptaminol (chlorhydrate d').....	3063	Homéopathiques (préparations), succinicum acidum pour.....	1859
Herpèsvirus équin - vaccin inactivé.....	1198	Homéopathiques (préparations), sulfur pour.....	1859
Hexamidine (diisétionate d').....	3064	Homéopathiques (préparations), teintures mères pour.....	1809
Hexétidine.....	3065	Homéopathiques (préparations), Urtica dioica pour.....	1860
Hexosamines dans les vaccins polysidiques (2.5.20.).....	187	Homéopathiques (souches) - méthodes de préparation et déconcentration.....	1810
Hexylrésorcinol.....	3066	Houblon (cône de).....	1584
Histamine (2.6.10.).....	215	Houttuynia (partie aérienne d').....	1585
Histamine (dichlorhydrate d').....	3068	Huile d'amande raffinée.....	1945
Histaminum pour préparations homéopathiques.....	1845	Huile d'amande vierge.....	1946
Histidine.....	3069	Huile d'arachide hydrogénée.....	2016
Histidine (chlorhydrate d') monohydraté.....	3070	Huile d'arachide raffinée.....	2017
Homatropine (bromhydrate d').....	3071	Huile de bourrache raffinée.....	2151
Homatropine (méthylbromure d').....	3073	Huile de carthame raffinée.....	2264
Homéopathiques (granules enrobés).....	1827	Huile de coco raffinée.....	2458
Homéopathiques (granules imprégnés).....	1826	Huile de colza raffinée.....	2480
Homéopathiques (préparations).....	1807	Huile de coton hydrogénée.....	2496
Homéopathiques (préparations), Adonis vernalis pour.....	10.1-4639	Huile de foie de morue d'élevage.....	2906
Homéopathiques (préparations), Agaricus bulbosus pour.....	1827	Huile de foie de morue (type A).....	2910
Homéopathiques (préparations), Allium sativum pour....	1829	Huile de foie de morue (type B).....	2914
Homéopathiques (préparations), ammonium carbonicum pour.....	1830	Huile de germes de blé raffinée.....	2981
Homéopathiques (préparations), Anacardium orientale pour.....	1831	Huile de germes de blé vierge.....	2981
Homéopathiques (préparations), Apis mellifica pour.....	1832	Huile de lin vierge.....	3321
Homéopathiques (préparations), arsenicum album pour..	1833	Huile de maïs raffinée.....	10.1-4719
Homéopathiques (préparations), aurum muriaticum natronatum pour.....	1833	Huile de poisson riche en acides oméga-3.....	3833
Homéopathiques (préparations), baryta muriatica pour..	1834	Huile de ricin hydrogénée.....	10.1-4758
Homéopathiques (préparations), belladonna pour.....	1834	Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.....	3370
Homéopathiques (préparations), cadmium sulfuricum pour.....	1836	Huile de ricin polyoxyéthylénée.....	3371
Homéopathiques (préparations), calcarea fluorica pour... 1836	1836	Huile de ricin raffinée.....	3982
Homéopathiques (préparations), calcarea iodata pour.....	1837	Huile de ricin vierge.....	3983
Homéopathiques (préparations), Cocculus indicus pour..	1837	Huile de saumon d'élevage.....	4038
Homéopathiques (préparations), Crocus sativus pour.....	1839	Huile de sésame raffinée.....	4055
Homéopathiques (préparations), cuprum aceticum pour..	1840	Huile de silicone utilisée comme lubrifiant (3.1.8.).....	473
Homéopathiques (préparations), cuprum metallicum pour.....	1841	Huile de soja hydrogénée.....	4114
Homéopathiques (préparations), Digitalis purpurea pour.....	1842	Huile de soja raffinée.....	4114
Homéopathiques (préparations), drogues végétales pour..	1808	Huile de tournesol raffinée.....	4348
Homéopathiques (préparations), ferrum metallicum pour.....	1843	Huile d'olive raffinée.....	3646
Homéopathiques (préparations), granules pour.....	1825	Huile d'olive vierge.....	3647
Homéopathiques (préparations), Hedera helix pour.....	1844	Huile d'onagre raffinée.....	3664
Homéopathiques (préparations), histaminum pour.....	1845	Huile essentielle d'anis.....	1432
Homéopathiques (préparations), Hydrastis canadensis pour.....	1846	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 homéopathi- ques	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 sclarée.....	1749	I	
Huile essentielle de térébenthine.....	1783	Ibuprofène	3115
Huile essentielle de thym type thymol.....	1788	ICH (5.8.).....	815
Huile essentielle des parties aériennes de fenouil amer....	1548	Ichttammol.....	3117
Huile essentielle d'eucalyptus.....	1541	Identification (2.3.).....	141
Huile essentielle d'orange douce.....	1672	Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.3.2.).....	144
Huile essentielle partiellement démentholée de Mentha arvensis	1642	Identification des peptides par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64.).....	129
Huiles essentielles	940	Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (2.3.3.).....	145
Huiles essentielles - dosage du 1,8-cinéole (2.8.11.).....	333	Identification et contrôle des solvants résiduels (2.4.24.).....	10.1-4599
Huiles essentielles - odeur et saveur (2.8.8.)	332	Idoxuridine.....	3118
Huiles essentielles - recherche de l'eau (2.8.5.)	332	Ifosfamide	3119
Huiles essentielles - recherche des esters étrangers (2.8.6.)..	332	Ignatia amara pour préparations homéopathiques	1849
Huiles essentielles - recherche des huiles grasses et huiles essentielle résinifiées (2.8.7.).....	332	Imagerie chimique (5.24.).....	915
Huiles essentielles - résidu d'évaporation (2.8.9.).....	332	Imatinib (mésilate d').....	3121
Huiles essentielles - solubilité dans l'alcool (2.8.10.).....	333	Imidaclopride pour usage vétérinaire	3123
Huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12.).....	334	Impipénem monohydraté	3125
Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.4.21.)	160	Imipramine (chlorhydrate d')	3126
Huiles grasses - huiles étrangères par chromatographie sur couche mince (2.4.21.).....	160	Immunochimiques - méthodes (2.7.1.)	283
Huiles grasses - identification par chromatographie sur couche mince (2.3.2.)	144	Immunoglobuline - activité anticomplémentaire (2.6.17.)..	232
Huiles grasses - impuretés à réaction alcaline (2.4.19.)	156	Immunoglobuline - essai de la fonction Fc (2.7.9.).....	302
Huiles grasses - stérols (2.4.23.).....	162	Immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain.....	3127
Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielle (2.8.7.).....	332	Immunoglobuline humaine - recherche des anticorps anti-D (2.6.26.).....	248
Huiles grasses végétales.....	941	Immunoglobuline humaine anti-D	3131
Huiles riches en acides oméga-3 - composition en acides gras (2.4.29.)	174	Immunoglobuline humaine anti-D - dosage (2.7.13.)	305
Huiles riches en acides oméga-3 - teneur en cholestérol total (2.4.32.).....	177	Immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse.....	3132
Huiles végétales hydrogénées - nickel (2.4.31.).....	176	Immunoglobuline humaine de la varicelle.....	3132
Hyaluronidase	3074	Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse	3133
Hydralazine (chlorhydrate d').....	3075	Immunoglobuline humaine de l'hépatite A	3133
Hydrastis.....	1586	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B.....	3134
Hydrastis canadensis pour préparations homéopathi- ques	1846	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse	3134
Hydrochlorothiazide	3076	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intramusculaire.....	3135
Hydrocodone (hydrogénotartrate d') 2,5-hydraté	3078	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse.....	3137
Hydrocortisone	3080	Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée.....	3139
Hydrocortisone (acétate d').....	3083	Immunoglobuline humaine rabique	3141
Hydrocortisone (hydrogénosuccinate d')	3085	Immunoglobuline humaine rougeoleuse.....	3142
Hydrocotyle	1588	Immunoglobuline humaine rubéoleuse.....	3143
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 3 pour cent.....	3087	Immunoglobuline humaine tétanique	3143
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 30 pour cent.....	3087	Immunoéphéométrie pour le dosage des composants de vaccins (2.7.35.)	327
Hydromorphe (chlorhydrate d').....	3088	Immunosérum antivenimeux de vipère européenne	1267
Hydroxocobalamine (acétate d').....	3089	Immunosérum botulinique	1267
Hydroxocobalamine (chlorure d').....	3091	Immunosérum diphtérique	1268
Hydroxocobalamine (sulfate d').....	3092	Immunosérum gangreneux (Clostridium novyi)	1269
Hydroxycarbamide	3093	Immunosérum gangreneux (Clostridium perfringens)....	1270
Hydroxychloroquine (sulfate d').....	3094	Immunosérum gangreneux (Clostridium septicum)	1271
Hydroxyéthylcellulose.....	3095	Immunosérum gangreneux polyvalent.....	1272
Hydroxyéthyle (salicylate d').....	3098	Immunosérum tétanique pour usage humain	1272
Hydroxyéthylméthylcellulose.....	3466	Immunosérum tétanique pour usage vétérinaire	1277
Hydroxyle - indice (2.5.3.).....	181	Immunosérums d'origine animale pour usage humain.....	943
Hydroxypropylbétadex.....	3099	Immunosérums et vaccins - dosage du phénol (2.5.15.)	186
Hydroxypropylcellulose	3101		
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	3103		
Hydroxypropylméthylcellulose	3108		
Hydroxypropylméthylcellulose (phtalate d').....	3111		
Hydroxyzine (chlorhydrate d').....	3105		
Hymécromone.....	3106		

Immunsérums et vaccins vétérinaires - évaluation de l'efficacité (5.2.7.).....	716	Interféron gamma-1b (solution concentrée d').....	3185
Immunsérums et vaccins vétérinaires - évaluation de l'innocuité (5.2.6.).....	713	Interférons - titrage (5.6.).....	799
Immunsérums pour usage vétérinaire - évaluation de l'innocuité de chaque lot (5.2.9.).....	731	Intervalle de distillation (2.2.11.).....	33
Immunsérums pour usage vétérinaire.....	10.2-4881	Intramammaires (préparations) pour usage vétérinaire.....	994
Implants.....	1006	Intraruminaux (systèmes de libération).....	1020
Impuretés - contrôle dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.).....	823	Intra-utérines (capsules).....	995
Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses (2.4.19.).....	156	Intra-utérines (mousses).....	995
Impuretés élémentaires - dosage (2.4.20.).....	156	Intra-utérines (préparations) pour usage vétérinaire.....	995
Impuretés élémentaires (5.20.).....	881	Intra-utérines (préparations semi-solides).....	995
Indapamide.....	3145	Intra-utérines (solutions) à diluer.....	995
Indicateurs - pH approximatif des solutions (2.2.4.).....	27	Intra-utérines (solutions, émulsions et suspensions).....	995
Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles (5.1.2.).....	672	Intra-utérins (bâtons).....	995
Indications sur l'application de l'essai de stérilité (5.1.9.).....	691	Intra-utérins (comprimés).....	995
Indice d'acide (2.5.1.).....	181	Iobenguane (¹²³ I) (solution injectable d').....	1316
Indice d'amertume (2.8.15.).....	337	Iobenguane (¹³¹ I) (solution injectable d') à usage diagnostique.....	1317
Indice d'anisidine (2.5.36.).....	197	Iobenguane (¹³¹ I) (solution injectable d') à usage thérapeutique.....	1317
Indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320	Iobenguane (sulfate d') pour préparations radiopharmaceutiques.....	1318
Indice de gonflement (2.8.4.).....	332	Iode.....	3189
Indice de mousse (2.8.24.).....	345	Iode - indice (2.5.4.).....	181
Indice de peroxyde (2.5.5.).....	182	Iodixanol.....	3189
Indice de réfraction (2.2.6.).....	28	Iodohippurate (¹²³ I) de sodium (solution injectable d').....	1332
Indice de saponification (2.5.6.).....	183	Iodohippurate (¹³¹ I) de sodium (solution injectable d').....	1333
Indice d'esters (2.5.2.).....	181	Iodohippurate de sodium dihydraté pour préparations radiopharmaceutiques.....	1333
Indice d'hydroxyle (2.5.3.).....	181	Iodométhylnorcholestérol (¹³¹ I) (solution injectable d').....	1319
Indice d'iode (2.5.4.).....	181	Iodure (¹²³ I) de sodium pour radiomarquage (solution d').....	1334
Indice stomatique et stomates (2.8.3.).....	331	Iodure (¹²³ I) de sodium (solution injectable d').....	1335
Indinavir (sulfate d').....	3147	Iodure (¹³¹ I) de sodium (capsules d') à usage diagnostique.....	1336
Indium (¹¹¹ In) (chlorure d'), solution de.....	1314	Iodure (¹³¹ I) de sodium (capsules d') à usage thérapeutique.....	1337
Indium (¹¹¹ In) (pentétate d'), solution injectable de.....	1315	Iodure (¹³¹ I) de sodium pour radiomarquage (solution d').....	1338
Indométacine.....	3149	Iodure (¹³¹ I) de sodium (solution d').....	1339
Infliximab (solution concentrée d').....	3151	Iohexol.....	3192
Infrarouge - spectrophotométrie d'absorption (2.2.24.).....	43	Ions et groupes fonctionnels - réactions d'identité (2.3.1.).....	141
Infrarouge (proche) - spectroscopie (2.2.40.).....	77	Iopamidol.....	3196
Inhalation (préparations pour).....	1006	Iopanoïque (acide).....	3198
Inhalation (préparations pour) : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.).....	376	Iopromide.....	3199
Inhibiteur d'α-1-protéinase humaine.....	3158	Iotrolane.....	3202
Inhibiteur d'α-1-protéinase humaine - dosage (2.7.32.).....	326	Ioxaglique (acide).....	3205
Inhibiteur de C1-estérase humaine.....	3157	Ipécacuanha (extrait fluide titré d').....	1590
Inhibiteur de C1-estérase humaine - dosage (2.7.34.).....	326	Ipécacuanha (poudre titrée d').....	1590
Inhibiteur de plasmine humaine - dosage (2.7.25.).....	320	Ipécacuanha (racine d').....	1592
Innocuité de chaque lot d'immunsérums pour usage vétérinaire - évaluation (5.2.9.).....	731	Ipécacuanha (teinture titrée d').....	1593
Innocuité des vaccins et immunsérums vétérinaires - évaluation (5.2.6.).....	713	Ipratropium (bromure d').....	3207
Inositol, <i>myo</i> -.....	3159	Irbésartan.....	3208
Insaponifiable (2.5.7.).....	183	Irinotécan (chlorhydrate d') trihydraté.....	10.1-4699
Inserts ophtalmiques.....	1003	Irrigation (préparations pour).....	1012
Insuline asparte.....	3160	Isoconazole.....	3212
Insuline biphasique (préparation injectable d').....	3162	Isoconazole (nitrate d').....	3213
Insuline glargine.....	3165	Isoélectrique - focalisation (2.2.54.).....	103
Insuline humaine.....	3167	Isoflurane.....	3214
Insuline lispro.....	3171	Isoleucine.....	3216
Insuline porcine.....	3173	Isomalt.....	3217
Insuline (préparations injectables d').....	10.1-4697	Isoniazide.....	3219
Insuline soluble (préparation injectable d').....	3178	Isoprénaline (chlorhydrate d').....	10.1-4702
Insuline-isophane biphasique (préparation injectable d').....	3170	Isoprénaline (sulfate d').....	3221
Insuline-isophane (préparation injectable d').....	3170	Isopropyle (isostéarate d').....	3222
Insuline-zinc amorphe (suspension injectable d').....	3178	Isopropyle (myristate d').....	3222
Insuline-zinc cristalline (suspension injectable d').....	3179	Isopropyle (palmitate d').....	3223
Insuline-zinc (suspension injectable d').....	3179	Isopropylique (alcool).....	3224
Interactions eau-solide : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.).....	428	Isosorbide (dinitrate d') dilué.....	10.1-4703
Interféron alfa-2 (solution concentrée d').....	3180	Isosorbide (mononitrate d') dilué.....	10.1-4704
Interféron bêta-1a (solution concentrée d').....	3183	Isothermes de sorption-désorption - détermination des interactions eau-solide (2.9.39.).....	428
		Isotrétinoïne.....	3229
		Isoxsuprine (chlorhydrate d').....	3230
		Ispaghul (graine d').....	1594
		Ispaghul (graine d'), tégument de la.....	1594

Isradipine	3231	Levuricide, bactéricide ou fongicide (activité) - détermination pour les médicaments à visée antiseptique (5.1.11.)	695
Itraconazole	3233	Lichen d'Islande	1603
Ivermectine	3235	Lidocaïne	3317
J			
Jasmin du Cap (fruit de)	1595	Lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté	3318
Josamycine	3241	Lierre (feuille de)	1604
Josamycine (propionate de)	3243	Lierre grim pant pour préparations homéopathiques	1844
Jusquiamme noire pour préparations homéopathiques	1847	Ligusticum chuanxiong (rhizome de)	1605
K			
Kaliun bichromicum pour préparations homéopathiques	1851	Ligusticum (racine et rhizome de)	1607
Kanamycine (monosulfate de)	3249	Limpidité et degré d'opalescence des liquides (2.2.1.)	23
Kanamycine (sulfate acide de)	3250	Lin (graine de)	1608
Kaolin lourd	3251	Lin (huile de) vierge	3321
Karkadé	1597	Lincomycine (chlorhydrate de)	3320
Kétamine (chlorhydrate de)	3251	Linoléiques (macroglycérides)	3366
Kétoconazole	3252	Liothyronine sodique	3322
Kétoprofène	3254	Lipide A 3-O-désacyl-4'-monophosphorylé	3323
Kétorolac trométamol	3256	Liquide - chromatographie (2.2.29.)	54
Kétotifène (hydrogénofumarate de)	3257	Liquides - degré de coloration (2.2.2.)	24
Kola	1598	Liquides - limpidité et degré d'opalescence (2.2.1.)	23
Krypton (^{81m} Kr) (gaz pour inhalation)	1320	Liquides (préparations) pour application cutanée	997
L			
Labétalol (chlorhydrate de)	3263	Liquides (préparations) pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale	992
Lacosamide	3265	Liquides (préparations) pour usage oral	997
Lacosamide (comprimés de)	3266	Liquides (préparations vétérinaires) pour application cutanée	1018
Lacosamide (préparation pour perfusion de)	3268	Lisinopril dihydraté	10.1-4713
Lacosamide (solution buvable de)	3269	Lithium (carbonate de)	3327
Lactique (acide)	3270	Lithium (citrate de)	3327
Lactique (acide), (S)-	3271	Livèche (racine de)	1609
Lactitol monohydraté	3272	L-Méthionine ([¹⁴ C]méthyl), solution injectable de	1323
Lactobionique (acide)	3273	Lobéline (chlorhydrate de)	3328
Lactose	3274	Lomustine	3329
Lactose monohydraté	3276	Lopéramide (chlorhydrate de)	3330
Lactulose	3277	Lopéramide (oxyde de) monohydraté	3332
Lactulose liquide	3279	Lopinavir	3333
Lamivudine	3281	Loratadine	3337
Lamotrigine	3283	Lorazépam	3339
Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses (2.1.3.)	17	Losartan potassique	3340
Lansoprazole	3285	Lovastatine	3343
Larme de Job (graine de)	1599	Lufénurone pour usage vétérinaire	3344
Laryngotrachéite infectieuse aviaire - vaccin vivant ..	10.2-4924	Lutécium (¹⁷⁷ Lu) pour radiomarquage, solution de	1321
Lauriques (macroglycérides)	3364	Lyciet de Barbarie (fruit de)	1610
Lauromacrogol 400	3286	Lycopus lucidus (partie aérienne de)	1611
Lavande (fleur de)	1600	Lymécycline	3346
Lavande (huile essentielle de)	1602	Lynestrérol	3348
Léflunomide	3289	Lyophilisats oraux	984
Leptospirose bovine - vaccin inactivé	1167	Lysine (acétate de)	3349
Leptospirose canine - vaccin inactivé	1169	Lysine (chlorhydrate de)	3350
Létrozole	3290	M	
Leucine	3291	Macrogl - poly(alcool vinylique), copolymère greffé	2490
Leucose féline - vaccin inactivé	1170	Macrogl 15 (hydroxystéarate de)	3355
Leuproréline	3293	Macrogl 20 glycérol (monostéarate de)	3371
Lévamisole (chlorhydrate de)	3294	Macrogl 30 (dipolyhydroxystéarate de)	3355
Lévamisole pour usage vétérinaire	3296	Macrogl 40 sorbitol (heptaoléate de)	3362
Lévétiracétam	3297	Macrogl 6 glycérol (caprylocaprate de)	3369
Lévocabastine (chlorhydrate de)	3299	Macrogl (éther cétostéarylique de)	3356
Lévocarnitine	10.1-4709	Macrogl (éther isotridécylrique de)	3357
Lévodopa	3302	Macrogl (éther laurique de)	3358
Lévodropropizine	3304	Macrogl (éther oléique de)	3360
Lévofoxacine hémihydratée	3305	Macrogl (éther stéarylique de)	3360
Lévofolinate de calcium hydraté	2219	Macrogl (oléate de)	3361
Lévomenthol	3307	Macrogl (stéarate de)	3363
Lévomépromazine (chlorhydrate de)	3308	Macroglycérides caprylocapriques	3363
Lévomépromazine (maléate de)	3309	Macroglycérides lauriques	3364
Lévométhadone (chlorhydrate de)	3310	Macroglycérides linoléiques	3366
Lévonorgestrel	10.1-4710	Macroglycérides oléiques	3367
Lévothyroxine sodique	3315	Macroglycérides stéariques	3368
		Macroglycérol (cocoates de)	3369
		Macroglycérol (hydroxystéarate de)	3370
		Macroglycérol (ricinoléate de)	3371
		Macrogols	3372

Macrogols de masse moléculaire élevée.....	3374	Masse (uniformité de) de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.).....	403
Macrosalb-technétium (^{99m} Tc) (suspension injectable de).....	1355	Masse (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.5.) ..	364
Magaldrate.....	3375	Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz (2.9.23.).....	394
Magnesia fluorata pour préparations homéopathiques	10.1-4640	Masse volumique d'un solide (2.2.42.).....	83
Magnesia phosphorica pour préparations homéopathiques	1852	Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (2.9.34.).....	416
Magnésium (2.4.6.).....	151	Massette (pollen de).....	1626
Magnésium (acétate de) tétrahydraté.....	3376	Mastic.....	1627
Magnésium (aluminométasilicate de).....	3377	Maté (feuille de).....	1628
Magnésium (aspartate de) dihydraté.....	3378	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
Magnésium (carbonate de) léger	3380	Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.).....	475
Magnésium (carbonate de) lourd	3381	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
Magnésium (chlorure de) 4,5-hydraté	3382	Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.).....	482
Magnésium (chlorure de) hexahydraté.....	3382	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
Magnésium (citrate de).....	3383	Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.3.1.).....	505
Magnésium (citrate de) dodécahydraté	3384	Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients (3.1.)..	459
Magnésium (citrate de) nonahydraté	3384	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
Magnésium et métaux alcalino-terreux (2.4.7.).....	151	Matricaire (extrait fluide de).....	1629
Magnésium (gluconate de).....	3385	Matricaire (fleur de).....	1630
Magnésium (glycérophosphate de).....	3386	Matricaire (huile essentielle de).....	1632
Magnésium (hydroxyde de).....	3386	Mauve (feuille de).....	1635
Magnésium (lactate de) dihydraté.....	3387	Mauve (fleur de).....	1636
Magnésium (oxyde de) léger	3388	Mébendazole	3408
Magnésium (oxyde de) lourd	3388	Mébévérine (chlorhydrate de).....	3410
Magnésium (peroxyde de).....	3389	Mébrofénine - technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de).....	10.1-4615
Magnésium (pidolate de).....	3390	Méclozine (dichlorhydrate de).....	3411
Magnésium (silicate de) et d'aluminium	1938	Médecine traditionnelle chinoise (noms des drogues végétales utilisées en) (5.22.).....	10.1-4611
Magnésium (stéarate de).....	3391	Médicaments à base de cellules et médicaments de thérapie génique - Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production (5.2.12.).....	733
Magnésium (sulfate de) heptahydraté.....	3394	Médicaments de transfert génétique pour usage humain (5.14.).....	839
Magnésium (trisilicate de).....	3394	Médicaments immunologiques vétérinaires - gestion des agents étrangers (5.2.5.).....	10.2-4871
Magnolia biondii (bouton floral de).....	1613	Médronate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1357
Magnolia officinalis (écorce de).....	1615	Médronique (acide) pour préparations radiopharmaceutiques.....	1322
Magnolia officinalis (fleur de).....	1617	Médroxyprogestérone (acétate de).....	3413
Maïs (amidon de)	1951	Méfénamique (acide).....	3415
Maïs (huile de) raffinée.....	10.1-4719	Méfloquine (chlorhydrate de).....	3416
Maladie d'Aujeszky - vaccin inactivé pour le porc ...	10.2-4904	Mégestrol (acétate de).....	3418
Maladie d'Aujeszky - vaccin vivant pour le porc pour administration parentérale.....	10.2-4926	Méglumine.....	3420
Maladie de Carré - vaccin vivant pour le chien	10.2-4928	Mélaleuca (huile essentielle de).....	1637
Maladie de Carré - vaccin vivant pour mustélidés	10.2-4929	Mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation..	3828
Maladie de Marek - vaccin vivant.....	10.2-4930	Meldonium dihydraté.....	3421
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin inactivé.....	10.2-4909	Mélilot.....	1638
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin vivant.....	10.2-4940	Mélisse (feuille de).....	1639
Maladie des oeufs hardés - vaccin inactivé.....	10.2-4905	Mélisse (feuille de), extrait sec de	1641
Maladie entérique de la bouche rouge pour la truite arc-en-ciel - vaccin inactivé.....	1175	Méloxican	3422
Maladie hémorragique du lapin - vaccin inactivé	10.2-4907	Melphalan	3424
Malathion.....	3396	Ménadione.....	3426
Maléique (acide)	3397	Méningococcique - vaccin polysidique.....	1099
Malique (acide)	3397	Méningococcique groupe C - vaccin conjugué.....	1031
Maltitol.....	3398	Méningococcique groupe C et haemophilus type b - vaccin conjugué.....	1094
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		
Marbofloxacin 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		

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	Méthylprednisolone (hydrogénosuccinate de).....	3474
Menthe poivrée (huile essentielle de).....	1645	Méthylpyrrolidone, N-.....	3476
Menthol racémique.....	3426	Méthylrosanilinium (chlorure de).....	3477
Ményanthe.....	1647	Méthyltestostérone.....	3478
Mépipivacaïne (chlorhydrate de).....	3427	Méthylthioninium (chlorure de) hydraté.....	3479
Méprobamate.....	3429	Méthylparabène.....	3459
Mépyramine (maléate de).....	3430	Métixène (chlorhydrate de).....	3480
Mercaptopurine monohydratée.....	10.1 -4719	Métoclopramide.....	3481
Mercurique (chlorure).....	3432	Métoclopramide (chlorhydrate de) monohydraté.....	3483
Méropénem trihydraté.....	3432	Métolazone.....	3485
Mertiotide-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de).....	1358	Métoprolol (succinate de).....	3486
Mésalazine.....	3434	Métoprolol (tartrate de).....	3488
Mesna.....	3437	Métrifonate.....	3489
Mésocarpe et épicarpe de mandarine.....	1619	Métronidazole.....	3491
Mésocarpe et épicarpe d'orange amère.....	1671	Métronidazole (benzoate de).....	3492
Mestérolone.....	3438	Mexilétiline (chlorhydrate de).....	3493
Mestranol.....	3439	Miansérine (chlorhydrate de).....	3495
Mesure de la consistance par pénétrométrie (2.9.9.).....	366	Miconazole.....	3496
Mesure et détection de la radioactivité (2.2.66.).....	130	Miconazole (nitrate de).....	3498
Métacrésol.....	3440	Microbiologie - textes généraux (5.1.).....	669
Métamizole sodique monohydraté.....	3442	Microbiologique (contrôle) des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.).....	258
Métaux alcalino-terreux et magnésium (2.4.7.).....	151	Microbiologique (qualité) - méthodes alternatives (5.1.6.)..	679
Métaux lourds (2.4.8.).....	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 dans les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales (2.4.27.).....	171	Microbiologique (qualité) des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.).....	678
Métformine (chlorhydrate de).....	10.1 -4720	Microbiologique (titrage) des antibiotiques (2.7.2.).....	284
Méthacrylate de butyle - copolymère basique.....	2482	Microcalorimétrie et calorimétrie en solution - caractérisation des solides cristallins (2.2.61.).....	126
Méthadone (chlorhydrate de).....	3445	Microdosage de l'eau (2.5.32.).....	192
Méthane.....	3446	Microorganismes spécifiés - recherche - produits biothérapeutiques vivants (2.6.38.).....	275
Méthane à 2 pour cent dans l'azote (mélange intermédiaire de).....	3447	Microorganismes spécifiés - recherche (2.6.13.).....	220
Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans l'acide méthanesulfonique (2.5.37.).....	197	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 les substances actives (2.5.38.).....	198	Microscopie électronique à balayage (2.9.52.).....	449
Méthanol.....	3448	Microscopie optique (2.9.37.).....	422
Méthanol et 2-propanol - recherche (2.9.11.).....	371	Microsphères-technétium (^{99m} Tc) (suspension injectable de).....	1359
Méthénamine.....	3449	Midazolam.....	3500
Méthionine.....	3450	Miel.....	3502
Méthionine ([¹⁴ C]méthyl), solution injectable de L-.....	1323	Milbémycine oxime pour usage vétérinaire.....	3503
Méthionine, DL-.....	3451	Millepertuis.....	1647
Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique (5.1.6.).....	679	Millepertuis (extrait sec quantifié de).....	1649
Méthodes biologiques (2.6.).....	205	Millepertuis pour préparations homéopathiques.....	1848
Méthodes chimiométriques appliquées aux données analytiques (5.21.).....	885	Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté.....	3506
Méthodes de dosage (2.5.).....	181	Minoxidil.....	3508
Méthodes de pharmacognosie (2.8.).....	331	Mirtazapine.....	3509
Méthodes de pharmacotechnie (2.9.).....	351	Misoprostol.....	3510
Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1.).....	669	Mitomycine.....	3512
Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration.....	1810	Mitoxantrone (chlorhydrate de).....	3514
Méthodes immunochimiques (2.7.1.).....	283	Modafinil.....	3515
Méthodes physiques et physicochimiques (2.2.).....	23	Moisissures pour produits allergènes.....	3516
Méthotrexate.....	3452	Molgramostim (solution concentrée de).....	3517
Méthylcellulose.....	3454	Molsidomine.....	3520
Méthylidopa.....	3456	Molybdate (⁹⁹ Mo) de sodium (solution de) obtenu par fission.....	1340
Méthyle (nicotinate de).....	3458	Mométasone (furoate de).....	10.1 -4722
Méthyle (parahydroxybenzoate de).....	3459	Mométasone (furoate de) monohydraté.....	3525
Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique.....	3460	Monocytes - Essai d'activation des (2.6.30.).....	251
Méthyle (salicylate de).....	3462	Monographies d'extraits de drogues végétales (chapitre informatif) (5.23.).....	911
Méthylène (bleu de).....	3479	Monoxyde (¹⁵ O) de carbone.....	1285
Méthylène (chlorure de).....	3463	Monoxyde d'azote.....	2060
Méthylergométrine (maléate de).....	3464	Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz (2.5.26.)..	190
Méthylhydroxyéthylcellulose.....	3466		
Méthylparabène sodique.....	3460		
Méthylpentoses dans les vaccins polysidiques (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
 Montelukast 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-Acétyltryptophane..... 1887
N-Acétyltyrosine..... 1890
 Nadolol..... 3552
 Nadroparine calcique..... 3553
 Naftidrofuryl (hydrogénooxalate 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 (métilsulfate de)..... 3578
 Néroli (huile essentielle de)..... 1658
 Nétilmicine (sulfate de)..... 3579
 Neurovirulence des vaccins viraux 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
 Nifuroxazide..... 3600
 Nilotinib (chlorhydrate de) monohydraté..... 3601
 Nilutamide..... 3603
 Nimésulide..... 3605
 Nimodipine..... 3606
 Nitrazépam..... 3607
 Nitrendipine..... 3608
 Nitrique (acide)..... 3610
 Nitrofurane..... 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
 Norfloxacin..... 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
 Octyldodécanol..... 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
 Ofloxacin..... 3642
 Olanzapine..... 3644
 Olanzapine (embonate d') monohydraté..... **10.2**-4963

Olanzapine (pamoate d') monohydraté	10.2-4963	Oxybuprocaine (chlorhydrate d')	3689
Oléique (acide)	3645	Oxybutynine (chlorhydrate d')	3691
Oléique (alcool)	3646	Oxycodone (chlorhydrate d')	3692
Oléiques (macroglycérides)	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
Olmésartan 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	P	
Oméga-3 (triglycérides d'acides)	3657	Paclitaxel	3707
Oméprazole	3659	Paenonia suffruticosa (écorce de)	1680
Oméprazole magnésique	3661	Palmier de Floride (extrait de)	1682
Oméprazole sodique	3662	Palmier de Floride (fruit de)	1685
Onagre (huile d') raffinée	3664	Palmitique (acide)	3711
Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté	3664	Pamidronate disodique pentahydraté	3712
Opalescence (degré d') des liquides (2.2.1.)	23	Pancréas (poudre de)	3713
Ophtalmiques (préparations)	1001	Pancuronium (bromure de)	3716
Opium brut	1665	Panleucopénie infectieuse du chat - vaccin inactivé	1180
Opium (extrait sec titré d')	1667	Panleucopénie infectieuse du chat - vaccin vivant	10.2-4935
Opium (poudre titrée d')	1668	Pantoprazole sodique sesquihydraté	3717
Opium (teinture titrée d')	1669	Papavérine (chlorhydrate de)	3718
Oral (préparations liquides pour usage)	997	Papier - chromatographie (2.2.26.)	50
Oral (préparations vétérinaires semi-solides pour usage) ..	1019	Papillomavirus humain (ADNr) - vaccin	1076
Oral (usage) - contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes et des extraits utilisés dans leur préparation (2.6.31.)	258	Paracétamol	3720
Oral (usage) - qualité microbiologique des médicaments à base de plantes et des extraits utilisés dans leur préparation (5.1.8.)	690	Paraffine liquide	3722
Orales (poudres)	988	Paraffine liquide légère	3723
Orange amère (épicarpe et de mésocarpe d'), teinture d' ..	1671	Paraffine solide	3723
Orange amère (épicarpe et mésocarpe d')	1671	Parahydroxybenzoate de butyle	2180
Orange douce (huile essentielle d')	1672	Parahydroxybenzoate de méthyle	3459
Oranger amer (fleur d')	1674	Parahydroxybenzoate de méthyle sodique	3460
Oranger amer (fleur d'), huile essentielle de	1658	Parahydroxybenzoate de propyle	3920
Orbifloxacine pour usage vétérinaire	3666	Parahydroxybenzoate de propyle sodique	3922
Orciprénaline (sulfate d')	3668	Parahydroxybenzoate d'éthyle	2781
Oreillons - vaccin vivant	1135	Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique	2783
Oreillons, rougeoleux et rubéoleux - vaccin vivant	1115	Parainfluenza (virus) bovin - vaccin vivant	10.2-4952
Oreillons, rougeoleux, rubéoleux et varicelleux - vaccin vivant	1116	Parainfluenza (virus) canin - vaccin vivant	10.2-4953
Organes (solution pour conservation d')	4123	Paraldéhyde	3724
Origan	1675	Paramyxovirus aviaire 1 - vaccin inactivé	10.2-4909
Orphénadrine (chlorhydrate d')	3669	Paramyxovirus aviaire 1 - vaccin vivant	10.2-4940
Orphénadrine (citrate d')	3670	Paramyxovirus aviaire 3 - vaccin inactivé pour la dinde	10.2-4913
Orthosiphon	1676	Parentérales (préparations)	1003
Ortie dioïque pour préparations homéopathiques	1860	Parentérales (préparations) - essai du volume extractible (2.9.17.)	376
Ortie (feuille d')	1678	Parnaparine sodique	3725
Ortie (racine d')	1679	Paroxétine (chlorhydrate de)	3725
Osetamivir (phosphate d')	3672	Paroxétine (chlorhydrate de) hémihydraté	3728
Osmolalité (2.2.35.)	69	Particules fines dans les préparations pour inhalation - évaluation aérodynamique (2.9.18.)	376
Ouabaïne	3674	Particules non visibles (2.9.19.)	390
Ouate visqueuse hydrophile	3675	Particules visibles (2.9.20.)	393
Ovules	1017	Partie aérienne d'andrographis	1421
Ovules et suppositoires - désagrégation (2.9.2.)	353	Partie aérienne de Lycopodium lucidus	1611
Oxacilline sodique monohydratée	3677	Partie aérienne de pissenlit (racine et)	1701
Oxaliplatine	3679	Partie aérienne de Serratula coronata	1763
Oxazépam	3681	Partie aérienne d'eclipta	1534
Oxcarbazépine	3683	Partie aérienne d'éphédra	1539
Oxéladine (hydrogénocitrate d')	3684	Partie aérienne d'houttuynia	1585
Oxfendazole pour usage vétérinaire	10.1-4735	Parties aériennes de fenouil amer (huile essentielle des) ..	1548
Oxidronate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable d')	1360	Parties aériennes fleuries de marrube blanc	1624
Oxine indienne (¹¹¹ In) (solution d')	1325	Parties aériennes fleuries de pensée sauvage	1691
Oxitropium (bromure d')	3687	Parties aériennes fleuries d'Echinacea purpurea	1530
Oxolinique (acide)	3688	Parvovirose canine - vaccin inactivé	1181
		Parvovirose canine - vaccin vivant	10.2-4936

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 immunosérums et les vaccins (2.5.15.)	186
Pâtes.....	1016	Phénolphthaléine	3765
Pâtes et pastilles à sucer	993	Phénolsulfonephtaléine.....	3766
Péfloxacin (mésilate de) dihydraté.....	3730	Phénothiazines - identification par chromatographie sur couche mince (2.3.3.)	145
Pélagonium (racine de).....	1691	Phénoxyéthanol	3767
Pémétréxédisodique heptahydraté	3732	Phénoxyméthylpénicilline	10.2-4969
Penbutolol (sulfate de).....	3734	Phénoxyméthylpénicilline (benzathine) tétrahydratée.....	2100
Pénétrométrie - mesure de la consistance (2.9.9.).....	366	Phénoxyméthylpénicilline potassique.....	10.2-4970
Pénicillamine.....	3735	Phentolamine (mésilate de).....	3772
Pénicilline G (benzathine) tétrahydratée	2097	Phénylalanine	3773
Pénicilline G potassique.....	2109	Phénylbutazone.....	3774
Pénicilline G (procaïne) monohydratée.....	2111	Phényléphrine	3776
Pénicilline G sodique	2113	Phényléphrine (chlorhydrate de).....	3777
Pénicilline V	10.2-4969	Phénylmercure (acétate de).....	3779
Pénicilline V (benzathine) tétrahydratée	2100	Phénylmercure (borate de).....	3779
Pénicilline V potassique.....	10.2-4970	Phénylmercure (nitrate de).....	3780
Pensée sauvage (parties aériennes fleuries de)	1691	Phénylpropranolamine (chlorhydrate de).....	10.1-4746
Pentaérythryle (tétranitrate de) dilué	3737	Phénytoïne.....	3782
Pentamidine (diisétionate de).....	3739	Phénytoïne sodique	3783
Pentazocine.....	3740	Phloroglucinol.....	3785
Pentazocine (chlorhydrate de)	3740	Phloroglucinol dihydraté	3787
Pentazocine (lactate de)	3741	Pholcodine monohydratée.....	3789
Pentétate (calcium) de sodium pour préparations radiopharmaceutiques	1327	Phosphate (³² P) de sodium (solution injectable de).....	1346
Pentétate d'indium (¹¹¹ In) (solution injectable de).....	1315	Phosphate de tri- <i>n</i> -butyle.....	4370
Pentétate-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1361	Phosphate dipotassique.....	3790
Pentobarbital	3742	Phosphate disodique	3791
Pentobarbital sodique	3743	Phosphate disodique dihydraté.....	3791
Pentoxifylline	10.1-4741	Phosphate disodique dodécahydraté.....	3792
Pentoxyvérine (hydrogénéocitrate de).....	3747	Phosphate monopotassique.....	3793
Pepsine (poudre de)	3748	Phosphate monosodique dihydraté.....	3793
Peptides - identification par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64.).....	129	Phosphate tricalcique	3794
Peptides synthétiques - dosage de l'acide acétique (2.5.34.) ..	196	Phosphates (2.4.11.).....	154
Peptidique - cartographie (2.2.55.).....	105	Phospholipides de soja pour préparations injectables.....	3797
Pergolide (mésilate de).....	3749	Phospholipides d'oeuf pour préparations injectables.....	3795
Péricarpe de zanthoxylum bungeanum	1802	Phosphore dans les vaccins polysodiques (2.5.18.)	187
Péridopril <i>tert</i> -butylamine	10.1-4743	Phosphorique (acide) concentré.....	3799
Perméthrine (25:75)	3754	Phosphorique (acide) dilué	3799
Peroxyde - indice (2.5.5.).....	182	Phtalylsulfathiazol	3800
Peroxyde de benzoyle hydraté.....	3755	Physostigmine (salicylate de).....	2742
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent de.....	3087	Phytoménadione racémique.....	10.2-4972
Peroxyde d'hydrogène, solution à 30 pour cent de.....	3087	Phytostérol.....	3802
Perphénazine.....	3757	Picotamide (monohydrate de)	3803
Perte à la dessiccation (2.2.32.)	62	Picricum acidum pour préparations homéopathiques	1855
Perte à la dessiccation des extraits (2.8.17.)	338	Pilocarpine (chlorhydrate de)	3804
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) non obtenu par fission	1342	Pilocarpine (nitrate de).....	3805
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) obtenu par fission	1343	Piment de Cayenne.....	1694
Pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium (solution injectable de) produit dans un accélérateur.....	1344	Piment de Cayenne (extrait mou titré de).....	1696
Peste du canard - vaccin vivant.....	10.2-4938	Piment de Cayenne (oléorésine raffinée et titrée de)	1697
Peste porcine classique - vaccin vivant préparé sur cultures cellulaires.....	10.2-4939	Piment de Cayenne (teinture titrée de).....	1698
Pesticides - résidus (2.8.13.)	335	Pimobendane pour usage vétérinaire.....	3807
Pétales de coquelicot	1514	Pimozide	3808
Péthidine (chlorhydrate de).....	3758	Pin de montagne (huile essentielle de)	1699
Petit houx.....	1693	Pin sylvestre (huile essentielle de)	1700
Petite centaurée.....	1498	Pindolol.....	3809
Pétrole pour préparations homéopathiques	1855	Pioglitazone (chlorhydrate de).....	3810
pH - détermination potentiométrique (2.2.3.).....	26	Pipémidique (acide) trihydraté	3812
pH approximatif des solutions (2.2.4.).....	27	Pipéracilline	3813
Pharmaceutiques (préparations).....	951	Pipéracilline sodique.....	3814
Pharmacognosie - méthodes (2.8.).....	331	Pipérazine (adipate de)	3816
Pharmacotechnie - méthodes (2.9.)	351	Pipérazine (citrate de)	3817
Phase gazeuse - chromatographie (2.2.28.).....	52	Pipérazine (hydrate de).....	3818
Phase supercritique - chromatographie (2.2.45.).....	88	Piracétam	3819
		Pirenzépine (dichlorhydrate de) monohydraté.....	3820
		Pirétanide.....	3822
		Pirfénidone.....	3823
		Piroxicam.....	3824
		Pissenlit (partie aérienne et racine de).....	1701

Pissenlit (racine de).....	1702	Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé.....	1065
Pivampicilline.....	3825	Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1058
Pivmécillinam (chlorhydrate de).....	3827	Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s).....	1060
Pivoine (racine blanche de).....	1703	Poliomyélique (vaccin) inactivé - titrage de l'activité <i>in vivo</i> (2.7.20.).....	313
Pivoine (racine rouge de).....	1705	Pollen de massette.....	1626
Plantain lancéolé.....	1706	Pollens pour produits allergènes.....	3836
Plantes.....	935	Poloxamères.....	3837
Plantes - détermination des huiles essentielles (2.8.12.).....	334	Poly(acétate de vinyle).....	3839
Plantes - détermination des tanins (2.8.14.).....	337	Poly(acétate de vinyle) (dispersion de) à 30 pour cent.....	3840
Plantes - dosage de l'aflatoxine B ₁ (2.8.18.).....	338	Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent.....	3842
Plantes - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.).....	343	Poly(alcool vinylique).....	3843
Plantes - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.).....	340	Poly(alcool vinylique) - macrogol, copolymère greffé.....	2490
Plantes - examen microscopique (2.8.23.).....	344	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
Plantes - métaux lourds (2.4.27.).....	171	Poly(chlorure de vinyle) non plastifié (matériaux à base de) pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.).....	475
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) et extraits utilisés dans leur préparation - contrôle microbiologique (2.6.31.).....	258	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
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) et extraits utilisés dans leur préparation - qualité microbiologique (5.1.8.).....	690	Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.).....	482
Plantes pour préparations homéopathiques.....	1808	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
Plantes pour tisanes.....	949	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
Plantes (préparations à base de).....	950	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
Plasma à couplage inductif - spectrométrie de masse.....	118	Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale (3.1.7.).....	471
Plasma à couplage inductif - spectrométrie d'émission atomique (2.2.57.).....	116	Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.5.).....	464
Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation.....	3828	Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.4.).....	463
Plasma humain pour fractionnement.....	3831	Polyéthylèneglycols.....	3372
Plasmine - dosage de l'inhibiteur humain (2.7.25.).....	320	Polyéthylèneglycols de masse moléculaire élevée.....	3374
Plastique (matière) - récipients destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion (3.2.2.1.).....	498	Polygala (racine de).....	1713
Plastique (matière) - récipients et fermetures pour usage pharmaceutique (3.2.2.).....	498	Polygonum cuspidatum (rhizome et racine de).....	1715
Plastique (matière) - récipients stériles pour le sang humain et les produits du sang (3.3.4.).....	512	Polygonum multiflorum (racine de).....	1717
Plastique (matière) - seringues non réutilisables, stériles (3.3.8.).....	518	Polygonum orientale (fruit de).....	1718
Plastiques (additifs) (3.1.13.).....	479	Polymorphisme (5.9.).....	819
Platycodon (racine de).....	1708	Polymyxine B (sulfate de).....	3844
Plomb dans les sucres (2.4.10.).....	154	Polyoléfines (3.1.3.).....	459
Pneumococcique - vaccin polysidique.....	1100	Polyols - essai limite du nickel (2.4.15.).....	155
Pneumococcique - vaccin polysidique conjugué adsorbé.....	1102	Poly(oxydes d'éthylène).....	3372
Pneumonie enzootique porcine - vaccin inactivé.....	1185	Poly(oxydes d'éthylène) de masse moléculaire élevée.....	3374
Podophylotoxine.....	3832	Polyoxypropylène (éther stéarylique de).....	3845
Point de fusion - méthode au tube capillaire (2.2.14.).....	35	Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.6.).....	467
Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert (2.2.15.).....	35	Polysorbate 20.....	3846
Point de fusion - méthode de la fusion instantanée (2.2.16.).....	35	Polysorbate 40.....	3847
Point de goutte (2.2.17.).....	36	Polysorbate 60.....	3848
Point de solidification (2.2.18.).....	37	Polysorbate 80.....	3849
Point d'ébullition (2.2.12.).....	33	Poly(téréphthalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral (3.1.15.).....	486
Pois (amidon de).....	1952	Polyvidone.....	3865
Poisson (huile de) riche en acides oméga-3.....	3833	Polyvidone iodée.....	3868
Poivre.....	1710	Pommades.....	1015
Poivre long.....	1711		
Poliomyélique - vaccin inactivé.....	1104		
Poliomyélique - vaccin oral.....	1107		
Poliomyélique (inactivé), diphtérique et tétanique, vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s).....	1075		
Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1067		
Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052		
Poliomyélique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062		

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	Précurseurs 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	Prégabaline.....	3888
Potassium (clavulanate de).....	3855	Prêle (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 (hydrogénotartrate 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 stramoine.....	1778	Préparations homéopathiques (Anacardium orientale pour)	1831
Poudre titrée d'ipécacuanha	1590	Préparations homéopathiques (Apis mellifica 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 (calcareo fluorica pour).....	1836
Poudres - mouillabilité des solides poreux (2.9.45.).....	440	Préparations homéopathiques (calcareo 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 (ferum 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 radiopharmaceutiques, triflate de tétra-O-acétyl-mannose	1368
Préparations homéopathiques (Nux-vomica pour).....	1852	Préparations rectales	1012
Préparations homéopathiques (pétrole pour).....	1855	Préparations rectales semi-solides.....	1014
Préparations homéopathiques (picricum acidum pour) ...	1855	Préparations semi-solides pour application cutanée.....	1014
Préparations homéopathiques (sélénium pour)	1856	Préparations unidoses - démonstration de l'uniformité à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.)	443
Préparations homéopathiques (staphysagria pour).....	1856	Préparations unidoses - uniformité (2.9.40.)	431
Préparations homéopathiques (succinicum acidum pour)	1859	Préparations unidoses - uniformité de masse (2.9.5.).....	364
Préparations homéopathiques (sulfur pour).....	1859	Préparations unidoses - uniformité de teneur (2.9.6.).....	365
Préparations homéopathiques (teintures mères pour)	1809	Préparations vaginales	1016
Préparations homéopathiques (Urtica dioica pour).....	1860	Préparations vaginales semi-solides.....	1018
Préparations injectables	1004	Préparations vétérinaires liquides pour application cutanée	1018
Préparations injectables d'insuline.....	10.1 -4697	Préparations vétérinaires semi-solides pour usage oral....	1019
Préparations instantanées pour tisanes.....	950	Prescriptions générales (1.)	3
Préparations intramammaires pour usage vétérinaire.....	994	Pressurisées (préparations pharmaceutiques).....	1006
Préparations intra-utérines pour usage vétérinaire.....	995	Prilocaine.....	3889
Préparations intra-utérines semi-solides	995	Prilocaine (chlorhydrate de).....	3891
Préparations liquides obtenues par extraction.....	937	Primaquine (diphosphate de).....	10.1 -4750
Préparations liquides pour application cutanée	997	Primevère (racine de).....	1722
Préparations liquides pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale	992	Primidone.....	3894
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire.....	991	Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture (2.6.37.).....	10.2 -4861
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale.....	1000	Probénécide	3895
Préparations liquides pour lavage auriculaire.....	991	Procaïnamide (chlorhydrate de)	3896
Préparations liquides pour nébulisation.....	1007	Procaïne (chlorhydrate de)	3897
Préparations liquides pour usage oral.....	997	Procaïne pénicilline G monohydratée.....	2111
Préparations muco-adhésives.....	994	Proche infrarouge - spectroscopie (2.2.40.)	77
Préparations nasales.....	999	Prochlorpérazine (maléate de).....	3898
Préparations nasales semi-solides.....	1001	Produits allergènes	958
Préparations ophtalmiques.....	1001	Produits allergènes (acariens pour).....	1869
Préparations ophtalmiques semi-solides	1003	Produits allergènes (fragments d'épithélium et phanères d'animaux pour)	2944
Préparations parentérales	1003	Produits allergènes (moisissures pour).....	3516
Préparations parentérales - essai du volume extractible (2.9.17.)	376	Produits allergènes (pollens pour)	3836
Préparations pharmaceutiques.....	951	Produits allergènes (venins d'hyménoptères pour)	4458
Préparations pharmaceutiques et substances pour usage pharmaceutique non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.)	678	Produits biothérapeutiques vivants - essais de dénombrement des contaminants microbiens (2.6.36.)	270
Préparations pharmaceutiques pressurisées.....	1006	Produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.38.)	275
Préparations pour inhalation	1006	Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain	960
Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.).....	376	Produits cellulaires - contrôle microbiologique (2.6.27.) ...	249
Préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés.....	1009	Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales.....	962
Préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs pressurisés.....	1008	Produits de fermentation.....	962
Préparations pour irrigation	1012	Produits hématopoïétiques - numération des cellules CD34/CD45+ (2.7.23.).....	316
Préparations pour lavage mammaire	1019	Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant	929
Préparations pour nébulisation - caractérisation (2.9.44.) ..	438	Produits stériles - indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de (5.1.2.)	672
Préparations pour perfusion	1005	Produits stériles - méthodes de préparation (5.1.1.)	669
Préparations pour pour-on	1018	Progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie - titrage (2.7.28.).....	321
Préparations pour pulvérisation	1019	Progesterone	3899
Préparations pour pulvérisation des trayons.....	1019	Proguanil (chlorhydrate de)	3901
Préparations pour trempage des trayons	1019	Proline.....	3903
Préparations radiopharmaceutiques	954	Promazine (chlorhydrate de)	3904
Préparations radiopharmaceutiques, acide médronique pour	1322	Prométhazine (chlorhydrate de)	3905
Préparations radiopharmaceutiques, calcium pentétate de sodium pour.....	1327	Propacétamol (chlorhydrate de)	3906
Préparations radiopharmaceutiques, iodohippurate de sodium dihydraté pour	1333	Propafénone (chlorhydrate de)	3908
Préparations radiopharmaceutiques, précurseurs chimiques pour	949	Propanol.....	3909
Préparations radiopharmaceutiques, pyrophosphate de sodium décahydraté pour.....	1347	Propanol et méthanol - recherche, 2- (2.9.11.)	371
Préparations radiopharmaceutiques, sulfate d'ioibenguane pour	1318	Propanthéline (bromure de).....	3911
Préparations radiopharmaceutiques, tétrafluoroborate de tétramibi-cuivre pour.....	1288	Propofol	3912
		Propranolol (chlorhydrate de).....	3914
		Propyle (gallate de).....	3915
		Propyle (parahydroxybenzoate de).....	3920
		Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique.....	3922
		Propylène glycol.....	3916

Propylène glycol (dicaprylocaprate de).....	3917	Racine d'Achyranthes bidentata.....	1402
Propylène glycol (dilaurate de).....	3917	Racine d'Angelica archangelica.....	1424
Propylène glycol (monolaurate de).....	3918	Racine d'Angelica dahurica.....	1426
Propylène glycol (monopalmitostéarate de).....	3920	Racine d'Angelica pubescens.....	1428
Propylène glycol (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
Propylphénazone.....	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
Protiréline.....	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
Proxiphylline.....	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 rehmannia.....	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 stéphania.....	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'harpagophyton.....	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
Quétiapine (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	Radiopharmaceutiques (préparations).....	954
Quinine (sulfate de).....	3949	Rage - vaccin vivant oral pour renards et chiens viverrins.....	10.2 -4955
Quinquina.....	1727	Raloxifène (chlorhydrate de).....	3958
Quinquina (extrait fluide titré de).....	1729	Raltégravir (comprimés à croquer de).....	3961
R		Raltégravir (comprimés de).....	3962
Rabéprazole sodique.....	3953	Raltégravir potassique.....	3959
Rabéprazole sodique hydraté.....	10.1 -4757	Raman, spectroscopie (2.2.48.).....	10.1 -4594
Rabique - vaccin inactivé pour usage vétérinaire.....	1209	Rameau d'Uncaria rhynchophylla avec épines.....	1791
Rabique - vaccin pour usage humain préparé sur cultures cellulaires.....	1112	Ramipril.....	3964
Rabique (immunoglobuline humaine).....	3141	Ramolissement (temps de) des suppositoires lipophiles (2.9.22.).....	393
Racécadotril.....	3956	Ramon (titrage de) - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320
Racémenthol.....	3426	Ranitidine (chlorhydrate de).....	3966
Racéphédrine (chlorhydrate de).....	2704	Ratanhia (racine de).....	1730
Racine blanche de pivoine.....	1703	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.).....	141
		Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine (2.6.26.).....	248

Recherche du méthanol et du 2-propanol (2.9.11.).....	371	Rhinotrachéite infectieuse bovine - vaccin inactivé.....	1191
Récipients (3.2.)	491	Rhinotrachéite infectieuse bovine - vaccin vivant.....	10.2-4942
Récipients de verre pour usage pharmaceutique (3.2.1.).....	491	Rhinotrachéite virale du chat - vaccin inactivé.....	1192
Récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.3.2.).....	505	Rhinotrachéite virale du chat - vaccin vivant.....	10.2-4945
Récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.1.14.)	482	Rhizome d'Anemarrhena asphodeloides	1423
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 (3.3.).....	503	Rhizome d'Atractylodes lancea	1443
Récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène avec additifs (3.1.5.)	464	Rhizome d'Atractylodes macrocephala.....	1445
Récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène sans additif (3.1.4.)	463	Rhizome de Belamcanda chinensis	1458
Récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.)	467	Rhizome de bistorte.....	1468
Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.).....	498	Rhizome de chiendent	1504
Récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale - poly(éthylène-acétate de vinyle) (3.1.7.)	471	Rhizome de coptis	1512
Récipients pour préparations à usage non parentéral - poly(téréphtalate d'éthylène) (3.1.15.).....	486	Rhizome de corydalis.....	1517
Récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (3.3.6.)	515	Rhizome de curcuma	1519
Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang (3.3.4.)	512	Rhizome de Dioscorea nipponica.....	1523
Récipients 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	Rhizome de Dioscorea oppositifolia	1525
Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10.)	692	Rhizome de drynaria.....	1526
Recommandations relatives à l'essai de dissolution (5.17.1.)	865	Rhizome de gastrodia.....	1557
Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques (5.17.)	865	Rhizome de Ligusticum chuanxiong.....	1605
Rectales (préparations)	1012	Rhizome de Polygonum cuspidatum (racine et)	1715
Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.).....	717	Rhizome et racine de ligusticum	1607
Référence (étalons de) (5.12.).....	833	Rhizome et racine de salvia miltiorrhiza	1742
Réfraction - indice (2.2.6.).....	28	Rhubarbe	1738
Réglisse (extrait sec de) pour aromatisation.....	1731	Ribavirine	3976
Réglisse (racine de).....	1732	Riboflavine.....	3977
Régorafénib monohydraté	3968	Riboflavine (phosphate sodique de)	3979
Rehmannia (racine de).....	10.1-4629	Ribose dans les vaccins polyosidiques (2.5.31.)	192
Reine des prés (sommité fleurie de)	1734	Ricin (huile de) hydrogénée	10.1-4758
Rémifentanil (chlorhydrate de).....	3970	Ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée	3370
Renouée des oiseaux.....	1735	Ricin (huile de) raffinée	3982
Renouée des teinturiers (feuille de).....	1736	Ricin (huile de) vierge.....	3983
Répaglinide.....	3973	Rifabutine	3984
Résérpine	3974	Rifampicine	3985
Résidu d'évaporation des huiles essentielles (2.8.9.)	332	Rifamycine sodique	3986
Résidu sec des extraits (2.8.16.)	338	Rifaximine	3988
Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques (5.20.)	881	Rilménidine (dihydrogénophosphate de)	3990
Résidus de pesticides (2.8.13.).....	335	Riséronate sodique 2,5-hydraté	3991
Résinate de nicotine	3594	Rispéridone	3992
Résistance à la rupture des comprimés (2.9.8.).....	366	Ritonavir	3994
Résonance magnétique nucléaire - spectrométrie (2.2.33.) ..	63	Rivastigmine.....	3998
Résorcinol.....	3975	Rivastigmine (hydrogénotartrate de).....	3999
Rhénium (sulfure de) colloïdal (solution injectable de) et de technétium (^{99m} Tc).....	1367	Riz (amidon de)	1954
Rhinite atrophique progressive du porc - vaccin inactivé..	1188	RizatRIPTAN (benzoate de)	4001
Rhinotrachéite infectieuse - vaccin vivant pour la dinde	10.2-4944	Rocuronium (bromure de)	4003
		Romarin	1739
		Romarin (huile essentielle de).....	1740
		Ropinole (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 inactivé pour le poulet.....	1193
Salmonellose à Salmonella Enteritidis - vaccin vivant oral pour le poulet.....	1258
Salmonellose à Salmonella Typhimurium - vaccin inactivé 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 sclérée (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
Sélagiline (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
Serpolet.....	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 [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 (^{99m} 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 (^{99m} Tc) de, non obtenu par fission), solution injectable de.....	1342	Solution de chlorure de gallium (⁶⁸ Ga) pour radiomarquage.....	1310
Sodium (pertechnétate (^{99m} Tc) de, obtenu par fission), solution injectable de.....	1343	Solution de chlorure d'indium (¹¹¹ In).....	1314
Sodium (pertechnétate (^{99m} Tc) de, produit dans un accélérateur), solution injectable de.....	1344	Solution de chlorure d'yttrium (⁹⁰ Y) pour radiomarquage.....	1370
Sodium (phénylbutyrate de).....	4102	Solution de cyanocobalamine (⁵⁷ Co).....	1290
Sodium (phosphate (³² P) de), solution injectable de.....	1346	Solution de cyanocobalamine (⁵⁸ Co).....	1291
Sodium (picosulfate de).....	4103	Solution de digluconate de chlorhexidine.....	2348
Sodium (polystyrène sulfonate de).....	4105	Solution de fluorure (¹⁸ F) pour radiomarquage.....	1309
Sodium (propionate de).....	4106	Solution de formaldéhyde à 35 pour cent.....	2932
Sodium (pyrophosphate de) décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques.....	1347	Solution de lactate de sodium.....	4094
Sodium (salicylate de).....	4106	Solution de lutécium (¹⁷⁷ Lu) pour radiomarquage.....	1321
Sodium (sélénite de).....	4107	Solution de molybdate (⁹⁹ Mo) de sodium obtenu par fission.....	1340
Sodium (sélénite de) pentahydraté.....	4107	Solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent.....	3087
Sodium (silicate de) et d'aluminium.....	1940	Solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent.....	3087
Sodium ((S)-lactate de), solution de.....	4095	Solution de (S)-lactate de sodium.....	4095
Sodium (stéarate de).....	4108	Solution de trinitrate de glycéryle.....	3019
Sodium (sulfate de) anhydre.....	4109	Solution d'iodure (¹²³ I) de sodium pour radiomarquage... ..	1334
Sodium (sulfate de) décahydraté.....	10.1 -4767	Solution d'iodure (¹³¹ I) de sodium.....	1339
Sodium (sulfite de).....	4111	Solution d'iodure (¹³¹ I) de sodium pour radiomarquage... ..	1338
Sodium (sulfite de) heptahydraté.....	4111	Solution d'oxine indienne (¹¹¹ In).....	1325
Sodium (tétrachloroaurate de) dihydraté pour préparations homéopathiques.....	1833	Solution en vrac de phosphate de tylosine pour usage vétérinaire.....	4407
Sodium (thiosulfate de).....	4112	Solution injectable d'acétate de sodium ([¹⁻¹¹ C]).....	1329
Sodium (valproate de).....	4112	Solution injectable d'albumine humaine iodée (¹²⁵ I).....	1281
Soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire.....	1390	Solution injectable d'albumine humaine-technétium (^{99m} Tc).....	1348
Soja (huile de) hydrogénée.....	4114	Solution injectable d'alovudine (¹⁸ F).....	1282
Soja (huile de) raffinée.....	4114	Solution injectable d'ammoniaque (¹⁵ N).....	1284
Soja (phospholipides de) pour préparations injectables....	3797	Solution injectable de bicisate-technétium (^{99m} Tc).....	1350
Solidage.....	1766	Solution injectable de chlorure de strontium (⁸⁹ Sr).....	1347
Solidage verge d'or.....	1767	Solution injectable de chlorure de thallium (²⁰¹ Tl).....	1369
Solide - masse volumique (2.2.42.).....	83	Solution injectable de choline ([¹¹ C]méthyl).....	1286
Solide-eau (interactions) : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau (2.9.39.).....	428	Solution injectable de citrate de gallium (⁶⁷ Ga).....	1310
Solides - masse volumique par pycnométrie à gaz (2.9.23.)..	394	Solution injectable de fludésoxyglucose (¹⁸ F).....	1293
Solides cristallins - caractérisation par microcalorimétrie et calorimétrie en solution (2.2.61.).....	126	Solution injectable de flumazénil (N-[¹¹ C]-méthyl).....	1296
Solides cristallins et partiellement cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.).....	411	Solution injectable de fluorocholine (¹⁸ F).....	1297
Solides partiellement cristallins et cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.).....	411	Solution injectable de fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution électrophile.....	1299
Solides poreux - mouillabilité, notamment des poudres (2.9.45.).....	440	Solution injectable de fluorodopa (¹⁸ F) préparée par substitution nucléophile.....	1301
Solidification - point (2.2.18.).....	37	Solution injectable de fluoroéthyl-L-tyrosine (¹⁸ F).....	1304
Solifénacine (succinate de).....	4115	Solution injectable de fluoromisonidazole (¹⁸ F).....	1307
Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles (2.8.10.).....	333	Solution injectable de fluorure (¹⁸ F) de sodium.....	1331
Solution buvable de déféprone.....	2529	Solution injectable de gallium (⁶⁸ Ga) édotrétotide.....	1312
Solution buvable de lacosamide.....	3269	Solution injectable de gluconate-technétium (^{99m} Tc).....	1354
Solution concentrée d'ammoniaque.....	1982	Solution injectable de L-méthionine ([¹¹ C]méthyl).....	1323
Solution concentrée d'aprotinine.....	2014	Solution injectable de mébrofénine - technétium (^{99m} Tc).....	10.1 -4615
Solution concentrée de facteur IX de coagulation humain (ADNr).....	2819	Solution injectable de médronate-technétium (^{99m} Tc).....	1357
Solution concentrée de facteur VIIa de coagulation humain (ADNr).....	2808	Solution injectable de mertiatide-technétium (^{99m} Tc).....	1358
		Solution injectable de pentétate d'indium (¹¹¹ In).....	1315
		Solution injectable de pentétate-technétium (^{99m} Tc).....	1361
		Solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium non obtenu par fission.....	1342
		Solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium obtenu par fission.....	1343
		Solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium produit dans un accélérateur.....	1344

Solution injectable de phosphate (^{32}P) de sodium.....	1346	Sorbitan (trioléate de)	4144
Solution injectable de pyrophosphate d'étain et de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1362	Sorbitol.....	4145
Solution injectable de raclopride (^{11}C méthoxy).....	1328	Sorbitol liquide (cristallisable)	4146
Solution injectable de sestamibi-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1364	Sorbitol liquide (non cristallisable)	4147
Solution injectable de somatropine	4139	Sorbitol liquide partiellement déshydraté.....	4148
Solution injectable de soufre colloïdal et de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1365	Sotalol (chlorhydrate de)	4149
Solution injectable de succimère-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1366	Souci.....	10.1 -4635
Solution injectable de sulfure de rhénium colloïdal et de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1367	Soufre colloïdal (solution injectable de) et de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1365
Solution injectable de xénon (^{133}Xe).....	1370	Soufre (dioxyde de) (2.5.29.).....	191
Solution injectable d'eau tritiée (^3H).....	1293	Soufre pour préparations homéopathiques.....	1859
Solution injectable d'édétate de chrome (^{51}Cr)	1287	Soufre pour usage externe	4150
Solution injectable d'étain colloïdal et de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1350	Spectinomycine (dichlorhydrate de) pentahydraté.....	4150
Solution injectable d'éfifénine-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1351	Spectinomycine (sulfate de) tétrahydraté pour usage vétérinaire.....	4153
Solution injectable d'examétazime-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).....	1353	Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23.)	40
Solution injectable d'iobenguane (^{123}I)	1316	Spectrométrie de fluorescence-X (2.2.37.).....	71
Solution injectable d'iobenguane (^{131}I) à usage diagnostique.....	1317	Spectrométrie de masse (2.2.43.).....	84
Solution injectable d'iobenguane (^{131}I) à usage thérapeutique	1317	Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (2.2.58.)	118
Solution injectable d'iodohippurate (^{123}I) de sodium.....	1332	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33.)..	63
Solution injectable d'iodohippurate (^{131}I) de sodium.....	1333	Spectrométrie d'émission atomique (2.2.22).....	39
Solution injectable d'iodométhylnorcholestérol (^{131}I).....	1319	Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (2.2.57.)	116
Solution injectable d'iodure (^{123}I) de sodium	1335	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24.)	43
Solution injectable d'oxidronate-technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	1360	Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25.).....	46
Solution stérile de chromate (^{51}Cr) de sodium	1330	Spectroscopie dans le proche infrarouge (2.2.40.).....	77
Solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain	4117	Spectroscopie Raman (2.2.48.).....	10.1 -4594
Solutions buccales et suspensions buccales.....	992	Sphères de sucre.....	4155
Solutions concentrées pour hémodialyse	4126	Sphéroïdes et granulés - friabilité (2.9.41.).....	434
Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des)	4120	Spiramycine	4156
Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration.....	4121	Spirapril (chlorhydrate de) monohydraté.....	4158
Solutions, émulsions et suspensions buvables	998	Spironolactone	4160
Solutions, émulsions et suspensions intra-utérines.....	995	Squalane.....	10.1 -4767
Solutions, émulsions et suspensions rectales	1013	Squalène.....	4164
Solutions, émulsions et suspensions vaginales.....	1017	Stanneux (chlorure) dihydraté.....	2367
Solutions et suspensions intra-utérines (comprimés) pour ..	995	Stanozolol	4165
Solutions étalons pour essais limites (4.1.2.).....	648	Staphysagria pour préparations homéopathiques	1856
Solutions gingivales	992	Statistique (analyse) des résultats des dosages et essais biologiques (5.3.)	743
Solutions intra-utérines à diluer.....	995	Stavudine	4166
Solutions pour bains de bouche.....	992	Stéarique (acide)	4168
Solutions pour conservation d'organes.....	4123	Stéariques (macroglglycérides).....	3368
Solutions pour dialyse péritonéale	4124	Stéaryle (fumarate de) sodique	4169
Solutions pour gargarisme.....	992	Stéarylique (alcool).....	4170
Solutions pour hémodialyse.....	4126	Stéphania (racine de).....	1776
Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration ..	4129	Stériles (produits) - indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de (5.1.2.)	672
Solutions pour lavage nasal	1001	Stériles (produits) - méthodes de préparation (5.1.1.).....	669
Solutions pour lavage ophtalmique	1002	Stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses - concept F_0 (5.1.5.).....	679
Solutions tampons (4.1.3.).....	653	Stérilité - indications sur l'application de l'essai (5.1.9.).....	691
Solutions titrées (4.2.2.)	660	Stérilité (2.6.1.).....	205
Solvants résiduels - identification et contrôle (2.4.24.)	10.1 -4599	Stérols dans les huiles grasses (2.4.23.)	162
Solvants résiduels (5.4.).....	775	Stomates et indice stomatique (2.8.3.)	331
Somatostatine.....	4131	Stramoine (feuille de).....	1777
Somatropine	4132	Stramoine (poudre titrée de).....	1778
Somatropine pour préparation injectable.....	4134	Streptokinase (solution concentrée de).....	4171
Somatropine (solution concentrée de)	4137	Streptomycine (sulfate de)	4173
Somatropine (solution injectable de)	4139	Strontium (^{89}Sr) (chlorure de), solution injectable de	1347
Sommité fleurie de reine des prés.....	1734	Sublinguaux (comprimés)	993
Sophora (bouton floral de).....	1769	Substances étalons pour volumétrie (4.2.1.).....	659
Sophora flavescens (racine de).....	1771	Substances étalons pour volumétrie (4.2.1.).....	10.1 -4607
Sophora (fleur de).....	1772	Substances éthoxylées - éthylène glycol et diéthylène glycol (2.4.30.)	176
Sorbique (acide).....	4140	Substances hypotensives (2.6.11.).....	215
Sorbitan (laurate de).....	4141	Substances oxydantes (2.5.30.).....	192
Sorbitan (oléate de)	4141	Substances pour usage pharmaceutique	963
Sorbitan (palmitate de)	4142	Substances pour usage pharmaceutique - contrôle des impuretés (5.10.).....	823
Sorbitan (sesquioléate de).....	4143		
Sorbitan (stéarate de)	4143		

Substances pour usage pharmaceutique et préparations pharmaceutiques non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.)	678	Sutures, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1389
Substances végétales	935	Sutures, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles	1380
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	Sutures, fils résorbables synthétiques tressés stériles	1382
Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3.)	704	Sutures, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire	1390
Succimère-technétium (^{99m} Tc) (solution injectable de)	1366	Suxaméthonium (chlorure de)	4215
Succinicum acidum pour préparations homéopathiques	1859	Suxibuzone	4216
Sucralfate	4174	Symboles et abréviations (1.)	3
Sucralose	4175	Syncytial (virus) respiratoire bovin - vaccin vivant	10.2-4954
Sucre (sphères de)	4155	Systèmes de libération intraruminaux	1020
Sucres - essai limite du plomb (2.4.10.)	154	T	
Sufentanil	4177	Tableau de comparaison des filtres de verre fritté (2.1.2.)	17
Sufentanil (citrate de)	4179	Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne (5.7.)	805
Sulbactam sodique	4180	Tables alcoométriques (5.5.)	785
Sulfacétamide sodique	4182	Tacalcitol monohydraté	4221
Sulfadiazine	4183	Tacrolimus monohydraté	4222
Sulfadiméthoxine	4185	Tadalafil	4225
Sulfadiméthoxine sodique pour usage vétérinaire	4186	Taille des particules - analyse par diffraction de la lumière laser (2.9.31.)	404
Sulfadimidine	4187	Talc	4227
Sulfadoxine	4189	Tamis (2.1.4.)	18
Sulfafurazol	4190	Tamisage - classification granulométrique des poudres (2.9.12.)	372
Sulfaguanidine	4191	Tamisage analytique - estimation de la distribution granulométrique (2.9.38.)	424
Sulfamérazine	4192	Tamoxifène (citrate de)	4229
Sulfaméthizol	10.1-4768	Tampons auriculaires	991
Sulfaméthoxazole	4193	Tampons médicamenteux	1020
Sulfaméthoxy-pyridazine pour usage vétérinaire	4195	Tampons rectaux	1014
Sulfanilamide	4196	Tampons vaginaux médicamenteux	1018
Sulfasalazine	4196	Tamsulosine (chlorhydrate de)	4231
Sulfate d'iobenguane pour préparations radiopharmaceutiques	1318	Tanins dans les drogues végétales (2.8.14.)	337
Sulfate ferreux desséché	4198	Tannique (acide)	4233
Sulfate ferreux heptahydraté	4199	Tapentadol (chlorhydrate de)	4233
Sulfates (2.4.13.)	155	Tartrique (acide)	4235
Sulfathiazol	4200	Technétium (^{99m} Tc) (albumine humaine-), solution injectable d'	1348
Sulfinpyrazone	4201	Technétium (^{99m} Tc) (bicisate-), solution injectable de	1350
Sulfobutylbétadex sodique	4202	Technétium (^{99m} Tc) (étain colloïdal et de), solution injectable d'	1350
Sulfur pour préparations homéopathiques	1859	Technétium (^{99m} Tc) (étifénine-), solution injectable d'	1351
Sulfurique (acide)	4205	Technétium (^{99m} Tc) (examétazime-), solution injectable d'	1353
Sulindac	4206	Technétium (^{99m} Tc) (gluconate-), solution injectable de	1354
Sulpiride	4207	Technétium (^{99m} Tc) (macrosalb-), suspension injectable de	1355
Sultamicilline	4209	Technétium (^{99m} Tc) (mébrofénine-), solution injectable de	10.1-4615
Sultamicilline (tosilate de) dihydraté	4211	Technétium (^{99m} Tc) (médrionate-), solution injectable de	1357
Sumatriptan (succinate de)	4213	Technétium (^{99m} Tc) (mertiatide-), solution injectable de	1358
Suppositoires	1013	Technétium (^{99m} Tc) (microsphères-), suspension injectable de	1359
Suppositoires et ovules - désagrégation (2.9.2.)	353	Technétium (^{99m} Tc) (oxidronate-), solution injectable d'	1360
Suppositoires lipophiles - temps de ramolissement (2.9.22.)	393	Technétium (^{99m} Tc) (pentétate-), solution injectable de	1361
Sureau (fleur de)	1780	Technétium (^{99m} Tc) (pyrophosphate d'étain et de), solution injectable de	1362
Surface spécifique par adsorption gazeuse (2.9.26.)	400	Technétium (^{99m} Tc) (sestamibi-), solution injectable de	1364
Surface spécifique par perméabilité à l'air (2.9.14.)	373	Technétium (^{99m} Tc) (soufre colloïdal et de), solution injectable de	1365
Suspension injectable de macrosalb-technétium (^{99m} Tc)	1355	Technétium (^{99m} Tc) (succimère-), solution injectable de	1366
Suspension injectable de microsphères-technétium (^{99m} Tc)	1359	Technétium (^{99m} Tc) (sulfure de rhénium colloïdal et de), solution injectable de	1367
Suspension injectable d'insuline-zinc	3179	Techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21.)	236
Suspension injectable d'insuline-zinc amorphe	3178	Techniques de séparation chromatographique (2.2.46.)	88
Suspension injectable d'insuline-zinc cristalline	3179	Tégument de la graine d'ispaghul	1594
Suspensions buccales et solutions buccales	992	Téicoplanine	4236
Suspensions et solutions intra-utérines (comprimés) pour	995	Teinture d'arnica	1436
Suspensions, solutions et émulsions intra-utérines	995	Teinture de benjoin de Sumatra	1466
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(téréphtalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire	1389		
Sutures, fils non résorbables stériles	1377		

Teinture de benjoin du Laos.....	1467	Tétanique, diphtérique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) à teneur réduite en antigène(s) - vaccin adsorbé.....	1071
Teinture de gentiane.....	1563	Tétanique, diphtérique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1073
Teinture de myrrhe.....	1653	Tétanique, diphtérique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s).....	1075
Teinture de ratanhia.....	1731	Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé.....	1050
Teinture de sauge.....	1750	Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s).....	1051
Teinture de tormentille.....	1790	Tétanique (immunoglobuline humaine).....	3143
Teinture de valériane.....	1797	Tétanique (immunosérum) pour usage humain.....	1272
Teinture d'épicarpe et de mésocarpe d'orange amère.....	1671	Tétanique (immunosérum) pour usage vétérinaire.....	1277
Teinture d'orange amère (épicarpe et mésocarpe).....	1671	Tétaniques et diphtériques - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.).....	320
Teinture titrée de feuille de belladone.....	1463	Tétracaine.....	4266
Teinture titrée de piment de Cayenne.....	1698	Tétracaine (chlorhydrate de).....	4267
Teinture titrée d'ipécacuanha.....	1593	Tétracosactide.....	4269
Teinture titrée d'opium.....	1669	Tétracycline.....	4270
Teintures.....	938	Tétracycline (chlorhydrate de).....	4271
Teintures mères pour préparations homéopathiques.....	1809	Tétrafluoroborate de tétramibi-cuivre pour préparations radiopharmaceutiques.....	1288
Telmisartan.....	4238	Tétranitrate de pentaérythryle dilué.....	3737
Témazépam.....	4240	Tétra-O-acétyl-mannose (triflate de) pour préparations radiopharmaceutiques.....	1368
Temoe lawacq.....	1781	Tétrazépam.....	4273
Témozolamide.....	4242	Tétrazolone (chlorhydrate de).....	4274
Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles (2.9.22.).....	393	Textes généraux sur la microbiologie (5.1.).....	669
Teneur en eau dans les gaz (2.5.28.).....	191	Textes généraux sur les produits biologiques (5.2.).....	701
Teneur en éthanol (2.9.10.).....	368	Thalleux (²⁰¹ Tl) (chlorure), solution injectable de.....	1369
Teneur (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.6.)..	365	Thallium (²⁰¹ Tl) (chlorure de), solution injectable de.....	1369
Ténosynovite virale aviaire - vaccin vivant.....	10.2 -4946	Thé vert.....	1784
Ténoxycam.....	4243	Théobromine.....	4275
Térazosine (chlorhydrate de) dihydraté.....	4245	Théophylline.....	4276
Terbinafine (chlorhydrate de).....	4247	Théophylline monohydratée.....	4280
Terbutaline (sulfate de).....	4248	Théophylline-éthylènediamine.....	4277
Terconazole.....	4250	Théophylline-éthylènediamine hydratée.....	4279
Térébenthine (huile essentielle de).....	1783	Thermique - analyse (2.2.34.).....	66
Terfénadine.....	4251	Thermogravimétrie (2.2.34.).....	66
Tériparatide.....	4253	Thiamazol.....	4281
Terlipressine.....	4255	Thiamine (chlorhydrate de).....	4283
Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques (5.2.1.).....	701	Thiamine (nitrate de).....	4284
Terpine monohydratée.....	4257	Thiamphénicol.....	4286
Testostérone.....	10.1 -4773	Thiocolchicoside cristallisé dans l'éthanol.....	4287
Testostérone (décanoate de).....	4260	Thiocolchicoside hydraté.....	10.1 -4774
Testostérone (énantate de).....	4262	Thioctique (acide).....	4291
Testostérone (isocaproate de).....	4264	Thiomersal.....	4292
Testostérone (propionate de).....	4265	Thiopental et carbonate sodiques.....	4293
Tétanique - titrage de l'activité du vaccin adsorbé (2.7.8.)..	297	Thioridazine.....	4295
Tétanique - vaccin adsorbé.....	1120	Thioridazine (chlorhydrate de).....	4296
Tétanique - vaccin pour usage vétérinaire.....	1211	Thréonine.....	4298
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé.....	1065	Thym.....	1786
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1067	Thym type thymol (huile essentielle de).....	1788
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1052	Thymol.....	4299
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1055	Tiabendazole.....	4300
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé.....	1057	Tiamuline (hydrogénofumarate de) pour usage vétérinaire.....	4301
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s).....	1060	Tiamuline pour usage vétérinaire.....	4303
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.....	1062	Tianeptine sodique.....	4306
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (à cellules entières) - vaccin adsorbé.....	1072	Tiapride (chlorhydrate de).....	4307
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé.....	1069	Tiaprofénique (acide).....	10.1 -4777
		Tibolone.....	4310
		Ticarcilline sodique.....	4311
		Ticlopidine (chlorhydrate de).....	4313
		Tige d'akebia.....	1411
		Tige de Clematis arandii.....	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
Titration ampérométrique (2.2.19.).....	38	Triglycérides d'acides oméga-3.....	3657
Titration de l'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières (2.7.7.).....	297	Triglycérol (diisostéarate de).....	4376
Titration de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire (2.7.16.).....	309	Trihexyphénidyle (chlorhydrate de).....	4376
Titration de l'activité du vaccin de l'hépatite A (2.7.14.).....	307	Trimébutine (maléate de).....	4377
Titration de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr) (2.7.15.).....	309	Trimétazidine (dichlorhydrate de).....	4379
Titration de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé (2.7.6.).....	292	Triméthadione.....	4380
Titration de l'activité du vaccin tétanique adsorbé (2.7.8.).....	297	Triméthoprim.....	4381
Titration de l'activité <i>in vivo</i> du vaccin poliomyélique inactivé (2.7.20.).....	313	Trimipramine (maléate de).....	4383
Titration de l'antithrombine III humaine (2.7.17.).....	312	Tri- <i>n</i> -butyle (phosphate de).....	4370
Titration de l'héparine (2.7.5.).....	291	Trolamine.....	4385
Titration des interférons (5.6.).....	799	Trométamol.....	4387
Titration des progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie (2.7.28.).....	321	Tropicamide.....	4387
Titration microbiologique des antibiotiques (2.7.2.).....	284	Tropisétro (chlorhydrate de).....	4389
Titration potentiométrique (2.2.20.).....	38	Trospium (chlorure de).....	4391
Titration voltamétrique (2.2.65.).....	130	Troxérotine.....	4392
Titration biologique (2.7.).....	283	Trypsine.....	4393
Titration 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, RRR- 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), RRR- α	4331	Tuberculine (dérivé protéinique purifié de) pour usage humain.....	4399
Tocophéryle (acétate de), tout- <i>rac</i> - α	4333	Tuberculine (vieux) pour usage humain.....	4401
α -Tocophéryle (concentrat d'acétate d'), forme pulvérolente.....	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), RRR- 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
Tolfénamique (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	Tylosine (phosphate de) pour usage vétérinaire.....	4402
Toltérodine (tartrate de).....	4343	Tylosine (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	Tylosine pour usage vétérinaire.....	4411
Topiramate.....	4345	Tylosine (tartrate de) pour usage vétérinaire.....	4416
Torasémide.....	4346	Typhoïdique - vaccin.....	1121
Tormentille.....	1790	Typhoïdique - vaccin polysidique.....	1122
Tormentille (teinture de).....	1790	Typhoïdique - vaccin vivant, oral, souche Ty 21a.....	1123
Tosylchloramide sodique.....	4348	Typhoïdique polysidique 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	U	
Toxine botulinique type A pour préparation injectable.....	4349	Ubidécarénone.....	4427
Toxine botulinique type B pour préparation injectable.....	4350	Ultraviolet - lampes à rayonnement (2.1.3.).....	17
Toxine coquelucheuse résiduelle (2.6.33.).....	260	Ultraviolet et visible - spectrophotométrie d'absorption (2.2.25.).....	46
Tramadol (chlorhydrate de).....	4352	Uncaria rhynchophylla (rameau d') avec épines.....	1791
Tramazoline (chlorhydrate de) monohydraté.....	4354	Undécylénique (acide).....	4428
Trandolapril.....	4355	Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.).....	403
Tranexamique (acide).....	10.1 -4778	Uniformité de masse des préparations unidoses (2.9.5.).....	364
Transdermiques (dispositifs).....	984	Uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6.).....	365
Trapidil.....	4357	Uniformité des préparations unidoses - démonstration à partir d'échantillons de grande taille (2.9.47.).....	443
Tréhalose dihydraté.....	4358	Uniformité des préparations unidoses (2.9.40.).....	431
Tréinoïne.....	4360	Unités du Système International (SI) utilisées dans la Pharmacopée et correspondance avec d'autres unités (1.).....	3
Triacétine.....	4361	Urée.....	4429
Triamcinolone.....	4362		
Triamcinolone (acétonide de).....	4363		
Triamcinolone (hexacétonide de).....	4365		
Triamterène.....	4366		
Tribénoside.....	4367		
Tributyle (acétylcitrate de).....	4369		
Trichloroacétique (acide).....	4371		
Triclabendazole pour usage vétérinaire.....	4371		

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 BCG cryodesséché	1026	Vaccin grippal inactivé à virion entier	1086
Vaccin botulinique pour usage vétérinaire	1143	Vaccin grippal inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires	1087
Vaccin cholérique oral inactivé	1028	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	1090
Vaccin conjugué de l'haemophilus type b	1029	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface)	1080
Vaccin conjugué méningococcique groupe C	1031	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires)	1081
Vaccin coquelucheux à cellules entières - titrage de l'activité (2.7.7.)	297	Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal) ..	1084
Vaccin coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité (2.7.16.)	309	Vaccin grippal nasal vivant	10.2-4893
Vaccin coquelucheux adsorbé à cellules entières	1033	Vaccin haemophilus type b et méningococcique groupe C conjugué	1094
Vaccin coquelucheux (adsorbé, copurifié, acellulaire)	1035	Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire	10.2-4901
Vaccin coquelucheux (adsorbé, multicomposé, acellulaire)	1036	Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire	10.2-4902
Vaccin de Clostridium chauvoei pour usage vétérinaire ...	1143	Vaccin inactivé de la calicivirose du chat	1153
Vaccin de Clostridium novyi (type B) pour usage vétérinaire	1144	Vaccin inactivé de la chlamydie du chat	1154
Vaccin de Clostridium perfringens pour usage vétérinaire	1146	Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des porcelets ..	1155
Vaccin de Clostridium septicum pour usage vétérinaire ...	1148	Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des ruminants	1156
Vaccin de la fièvre charbonneuse pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture)	1038	Vaccin inactivé de la diarrhée virale bovine	1160
Vaccin de l'hépatite A - titrage de l'activité (2.7.14.)	307	Vaccin inactivé de la fièvre aphteuse pour ruminants	1161
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)	1039	Vaccin inactivé de la grippe équine	1163
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique polyosidique	1041	Vaccin inactivé de la grippe porcine	1165
Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé	1042	Vaccin inactivé de la leptospirose bovine	1167
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, virosomal)	1043	Vaccin inactivé de la leptospirose canine	1169
Vaccin de l'hépatite B (ADNr)	1046	Vaccin inactivé de la leucose féline	1170
Vaccin de l'hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité (2.7.15.)	309	Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc	10.2-4904
Vaccin diphtérique adsorbé	1048	Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés	10.2-4905
Vaccin diphtérique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.6.)	292	Vaccin inactivé de la maladie entérique de la bouche rouge pour la truite arc-en-ciel	1175
Vaccin diphtérique adsorbé, à teneur réduite en antigène ..	1049	Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin	10.2-4907
Vaccin diphtérique adsorbé pour adultes et adolescents ...	1049	Vaccin inactivé de la mannheimiose bovine	1177
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé	1050	Vaccin inactivé de la mannheimiose des moutons	1178
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1051	Vaccin inactivé de la panleucopénie infectieuse du chat ...	1180
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé pour adultes et adolescents	1051	Vaccin inactivé de la parvovirose canine	1181
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé	1065	Vaccin inactivé de la parvovirose porcine	10.2-4908
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1067	Vaccin inactivé de la pasteurellose des moutons	1184
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 pneumonie enzootique porcine	1185
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1055	Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)	10.2-4909
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé	1057	Vaccin inactivé de la rhinite atrophique progressive du porc	1188
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé	1058	Vaccin inactivé de la rhinotrachéite infectieuse bovine	1191
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)	1060	Vaccin inactivé de la rhinotrachéite virale du chat	1192
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé	1062	Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Enteritidis pour le poulet	1193
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (à cellules entières), adsorbé	1072	Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Typhimurium pour le poulet	1194
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé), adsorbé	1069	Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour salmonidés	1195
		Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés	1197
		Vaccin inactivé de l'actinobacillose du porc	1158
		Vaccin inactivé de l'adénovirose canine	1159
		Vaccin inactivé de l'encéphalite verno-estivale	1095
		Vaccin inactivé de l'herpèsvirus équin	1198
		Vaccin inactivé de Mycoplasma gallisepticum	1199
		Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux	10.2-4911
		Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux ..	10.2-4912
		Vaccin inactivé du choléra aviaire	1203
		Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde	10.2-4913
		Vaccin inactivé du rouget du porc	1205

Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furonculose pour salmonidés.....	1206	Vaccin vivant oral de la rage pour renards et chiens viverrins.....	10.2-4955
Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la nécrose pancréatique infectieuse pour salmonidés.....	1207	Vaccin vivant oral de la salmonellose à <i>Salmonella</i> Enteritidis pour le poulet.....	1258
Vaccin méningococcique groupes A, C, W135 et Y conjugué.....	1097	Vaccin vivant oral de la salmonellose à <i>Salmonella</i> Typhimurium pour le poulet.....	1261
Vaccin méningococcique polyosidique.....	1099	Vaccin vivant sporulé de la fièvre charbonneuse pour usage vétérinaire.....	1263
Vaccin pneumococcique polyosidique.....	1100	Vaccins - dosage des composants par immunonéphélogométrie (2.7.35.).....	327
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué adsorbé..	1102	Vaccins - élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité (5.2.2.).....	701
Vaccin poliomyélitique inactivé.....	1104	Vaccins adsorbés - dosage de l'aluminium (2.5.13.).....	186
Vaccin poliomyélitique inactivé - titrage de l'activité <i>in vivo</i> (2.7.20.).....	313	Vaccins adsorbés - dosage du calcium (2.5.14.).....	186
Vaccin poliomyélitique oral.....	1107	Vaccins et immunosérums - dosage du phénol (2.5.15.).....	186
Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire.....	1209	Vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation de l'efficacité (5.2.7.).....	716
Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires.....	1112	Vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation de l'innocuité (5.2.6.).....	713
Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux, vivant.....	1115	Vaccins inactivés pour usage vétérinaire - élevages sains de poulets pour la production (5.2.13.).....	10.2-4878
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux, vivant.....	1116	Vaccins polyosidiques - dosage de l'acide sialique (2.5.23.)..	188
Vaccin rougeoleux vivant.....	1117	Vaccins polyosidiques - dosage des acides nucléiques (2.5.17.).....	186
Vaccin rubéoleux vivant.....	1119	Vaccins polyosidiques - dosage des acides uroniques (2.5.22.).....	188
Vaccin tétanique adsorbé.....	1120	Vaccins polyosidiques - dosage des hexosamines (2.5.20.)..	187
Vaccin tétanique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.8.).....	297	Vaccins polyosidiques - dosage des méthylpentoses (2.5.21.).....	188
Vaccin tétanique pour usage vétérinaire.....	1211	Vaccins polyosidiques - dosage des <i>O</i> -Acétyle (2.5.19.).....	187
Vaccin typhoïdique.....	1121	Vaccins polyosidiques - dosage des protéines (2.5.16.).....	186
Vaccin typhoïdique polyosidique.....	1122	Vaccins polyosidiques - dosage du phosphore (2.5.18.).....	187
Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a.....	1123	Vaccins polyosidiques - dosage du ribose (2.5.31.).....	192
Vaccin varicelleux vivant.....	1125	Vaccins polyosidiques conjugués pour usage humain - protéines vectrices pour la production (5.2.11.).....	732
Vaccin vivant de <i>Bordetella bronchiseptica</i> pour le chien..	1213	Vaccins pour usage humain.....	966
Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire.....	10.2-4914	Vaccins pour usage humain - substrats cellulaires utilisés pour la production (5.2.3.).....	704
Vaccin vivant de la brucellose (<i>Brucella melitensis</i> souche Rev. 1) pour usage vétérinaire.....	1216	Vaccins pour usage humain, polyosidiques conjugués - protéines vectrices pour la production (5.2.11.).....	732
Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire.....	10.2-4916	Vaccins pour usage vétérinaire - cultures cellulaires pour la production (5.2.4.).....	10.2-4869
Vaccin vivant de la calicivirose du chat.....	10.2-4918	Vaccins pour usage vétérinaire.....	10.2-4884
Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet.....	10.2-4920	Vaccins viraux pour usage humain - essai des agents étrangers (2.6.16.).....	10.2-4859
Vaccin vivant de la fièvre jaune.....	10.2-4895	Vaccins viraux vivants - essai de neurovirulence (2.6.18.)..	234
Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire.....	10.2-4924	Vaginales (préparations).....	1016
Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc - administration parentérale.....	10.2-4926	Valaciclovir (chlorhydrate de).....	4437
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien..	10.2-4928	Valaciclovir (chlorhydrate de) hydraté.....	4440
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés.....	10.2-4929	Valériane (extrait aqueux sec de).....	1792
Vaccin vivant de la maladie de Marek.....	10.2-4930	Valériane (extrait hydroalcoolique sec de).....	1793
Vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin.....	10.2-4932	Valériane (racine de).....	1794
Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat.....	10.2-4935	Valériane (racine de) divisée.....	1796
Vaccin vivant de la parvovirose canine.....	10.2-4936	Valériane (teinture de).....	1797
Vaccin vivant de la peste du canard.....	10.2-4938	Valine.....	4442
Vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures cellulaires.....	10.2-4939	Valnémuline (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire.....	4444
Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle).....	10.2-4940	Valproïque (acide).....	4446
Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine.....	10.2-4942	Valsartan.....	4447
Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse pour la dinde.....	10.2-4944	Vancomycine (chlorhydrate de).....	4448
Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat.....	10.2-4945	Vanilline.....	4452
Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire.....	10.2-4946	Vardénafil (chlorhydrate de) trihydraté.....	4453
Vaccin vivant de la variole.....	1130	Varech.....	1798
Vaccin vivant de la variole des gallinacés.....	10.2-4947	Varicelle (immunoglobuline humaine de la).....	3132
Vaccin vivant de l'adénovirose canine.....	10.2-4923	Varicelle (immunoglobuline humaine de la) pour administration par voie intraveineuse.....	3133
Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet.....	10.2-4933	Varicelleux - vaccin vivant.....	1125
Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire.....	10.2-4949	Varicelleux, rougeoleux, des oreillons et rubéoleux - vaccin vivant.....	1116
Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I..	10.2-4950	Varirole - vaccin vivant.....	1130
Vaccin vivant des oreillons.....	1135	Varirole des gallinacés - vaccin vivant.....	10.2-4947
Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin.....	10.2-4952	Vaseline blanche.....	4454
Vaccin vivant du virus parainfluenza canin.....	10.2-4953	Vaseline jaune.....	4455
Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin..	10.2-4954		
Vaccin vivant du zona.....	1136		
Vaccin vivant oral à rotavirus.....	1138		

Vecteurs adénoviraux pour usage humain	843	Vitamine A synthétique (concentrat de), solubilisé/émul-	4477
Vecteurs associés aux adénovirus pour usage humain	849	sion	4477
Vecteurs dérivés de retroviridae pour usage humain.....	847	Voltagéométrie - titrage (2.2.65.)	130
Vecteurs plasmidiques pour usage humain.....	840	Volume extractible pour les préparations parentérales - essai	376
Vecteurs plasmidiques pour usage humain - cellules		(2.9.17.)	376
bactériennes utilisées pour la production	842	Volumétrie - substances étalons (4.2.1.)	659
Vecteurs poxviraux pour usage humain	845	Volumétrie - substances étalons (4.2.1.)	10.1 -4607
Vecteurs recombinants.....	839	Volumétrie (4.2.).....	659
Vécuronium (bromure de).....	4456	Voriconazole.....	4479
Védaprofène pour usage vétérinaire	4457	W	
Végétales (drogues).....	935	Warfarine sodique	4483
Végétales (drogues) - préparations à base de	950	Warfarine sodique clathrate	4484
Végétales (drogues) pour préparations homéopathiques ..	1808	X	
Végétales (huiles grasses).....	941	Xénon (¹³³ Xe) (solution injectable de).....	1370
Végétales (substances).....	935	Xylazine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire.....	4489
Venins d'hyménoptères pour produits allergènes	4458	Xylitol	4490
Venlafaxine (chlorhydrate de).....	4459	Xylométazoline (chlorhydrate de)	10.1 -4783
Vérapamil (chlorhydrate de)	4461	Xylose	4493
Verre - récipients pour usage pharmaceutique (3.2.1.).....	491	Y	
Verre fritté - filtres (2.1.2.).....	17	Yohimbine (chlorhydrate de)	4497
Verveine odorante (feuille de).....	1799	Yttrium (⁹⁰ Y) (chlorure d') pour radiomarquage, solution	1370
Verveine officinale.....	1800	de	1370
Viabilité et numération des cellules nucléées (2.7.29.).....	322	Z	
Vibriose - vaccin inactivé pour salmonidés	1197	Zanamivir hydraté	10.1 -4787
Vibriose des eaux froides - vaccin inactivé pour		Zanthoxylum bungeanum (péricarpe de).....	1802
salmonidés.....	1195	Zidovudine	4502
VICH (5.8.).....	815	Zinc (acétate de) dihydraté.....	4505
Vigabatrine	4463	Zinc (acéxamate de)	4506
Vinblastine (sulfate de)	4464	Zinc (chlorure de).....	4507
Vincamine.....	4465	Zinc (gluconate de).....	4508
Vincristine (sulfate de).....	4466	Zinc (oxyde de)	4508
Vindésine (sulfate de).....	4468	Zinc (stéarate de)	4509
Vinorelbine (tartrate de).....	4470	Zinc (sulfate de) heptahydraté	4510
Vinpocétine	4472	Zinc (sulfate de) hexahydraté.....	4510
Vipère européenne (immunosérum antivenimeux de).....	1267	Zinc (sulfate de) monohydraté.....	4511
Virale (sécurité) (5.1.7.)	689	Zinc (undécylénate de)	4511
Viro-inactivation, plasma humain (mélange de) traité		Ziprasidon (chlorhydrate de) monohydraté.....	4512
pour	3828	Ziprasidone (mésilate de) trihydraté.....	4514
Virus étrangers dans les médicaments immunologiques		Zolédronique (acide) monohydraté	10.1 -4788
vétérinaires - principes de détection au moyen de méthodes		Zolmitriptan	4518
de culture (2.6.37.).....	10.2 -4861	Zolpidem (tartrate de)	10.1 -4790
Viscosité - méthode au tube capillaire (2.2.9).....	29	Zona - vaccin vivant	1136
Viscosité - méthode de viscosimètre rotatif (2.2.10.).....	30	Zopiclone	4521
Viscosité - méthodes du viscosimètre à chute de bille et du		Zuclopenthixol (décanoate de)	4523
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		

<i>α-1-Proteinasi inhibitor humanum</i>	3158	<i>Acidum pipemidicum 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 desiccata</i>	3024	<i>Acidum sulfuricum</i>	4205
<i>Acamprosatum calcicum</i>	1866	<i>Acidum tartaricum</i>	4235
<i>Acanthopanax gracilistylis 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 tolfenamicum</i>	4340
<i>Acebutololi 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-Acetyldigoxinum</i>	1882	<i>Adeninum</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>Adrenalini tartras</i>	1900
<i>Acidum acetylsalicylicum</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-dichlorobenzylis</i>	2574
<i>Acidum formicum</i>	2933	<i>Alcohol benzylicus</i>	2107
<i>Acidum fusidicum</i>	2952	<i>Alcohol cetylicus</i>	2329
<i>Acidum glutamicum</i>	3002	<i>Alcohol cetylicus et stearylicus</i>	2323
<i>Acidum hydrochloridum concentratum</i>	2351	<i>Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A</i>	2324
<i>Acidum hydrochloridum dilutum</i>	2351	<i>Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans B</i>	2326
<i>Acidum iopanoicum</i>	3198	<i>Alcohol isopropylicus</i>	3224
<i>Acidum ioxaglicum</i>	3205	<i>Alcohol oleicus</i>	3646
<i>Acidum lacticum</i>	3270	<i>Alcohol stearylicus</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 iniectionis</i>	1282
		<i>Alprazolamum</i>	1924
		<i>Alprenololi hydrochloridum</i>	1926
		<i>Alprostadium</i>	1927

<i>Alteplasm ad iniectabile</i>	1929	<i>Aprotininum</i>	2011
<i>Althaeae folium</i>	1578	<i>Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim</i>	4120
<i>Althaeae radix</i>	1579	<i>Aqua ad extracta praeparanda</i>	2675
<i>Altizidum</i>	10.1-4644	<i>Aqua ad iniectabile</i>	2676
<i>Alumen</i>	1944	<i>Aqua purificata</i>	2679
<i>Aluminii chloridum hexahydricum</i>	1934	<i>Aquae (¹⁵O) solutio iniectabilis</i>	1292
<i>Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem</i>	1934	<i>Aquae tritiatae (³H) solutio iniectabilis</i>	1293
<i>Aluminii magnesi silicas</i>	1938	<i>Arachidis oleum hydrogenatum</i>	2016
<i>Aluminii natri silicas</i>	1940	<i>Arachidis oleum raffinatum</i>	2017
<i>Aluminii oxidum hydricum</i>	1935	<i>Argenti nitras</i>	2018
<i>Aluminii phosphas hydricus</i>	1937	<i>Argentum colloidal ad usum externum</i>	2018
<i>Aluminii phosphatis liquamen</i>	1936	<i>Arginini aspartas</i>	2020
<i>Aluminii stearas</i>	1941	<i>Arginini hydrochloridum</i>	2021
<i>Aluminii sulfas</i>	1943	<i>Argininum</i>	2019
<i>Alverini citras</i>	1944	<i>Argon</i>	2022
<i>Amanita phalloides ad praeparationes homoeopathicas</i>	1827	<i>Aripiprazolum</i>	2023
<i>Amantadini hydrochloridum</i>	1946	<i>Arnicae flos</i>	1434
<i>Ambroxoli hydrochloridum</i>	1948	<i>Arnicae tinctura</i>	1436
<i>Amfetamini sulfas</i>	1949	<i>Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1833
<i>Amikacini sulfas</i>	1967	<i>Articaini hydrochloridum</i>	2025
<i>Amikacinum</i>	1965	<i>Ascorbylis palmitas</i>	2030
<i>Amiloridi hydrochloridum dihydricum</i>	10.1-4645	<i>Asparaginum monohydricum</i>	10.1-4646
<i>Aminoglutethimidum</i>	1974	<i>Aspartamum</i>	2032
<i>Amiodaroni hydrochloridum</i>	1975	<i>Astragali mongholici radix</i>	1441
<i>Amisulpridum</i>	1977	<i>Atazanaviri sulfas</i>	10.1-4648
<i>Amitriptylini hydrochloridum</i>	1979	<i>Atenololum</i>	10.1-4651
<i>Amlodipini besilas</i>	1980	<i>Atomoxetini hydrochloridum</i>	2041
<i>Ammoniae (¹³N) solutio iniectabilis</i>	1284	<i>Atorvastatinum calcicum trihydricum</i>	2043
<i>Ammoniae solutio concentrata</i>	1982	<i>Atovaquonum</i>	2045
<i>Ammonii bromidum</i>	1983	<i>Atractylodis lanceae rhizoma</i>	1443
<i>Ammonii carbonas ad praeparationes homoeopathicas</i>	1830	<i>Atractylodis macrocephalae rhizoma</i>	1445
<i>Ammonii chloridum</i>	1984	<i>Atracurii besilas</i>	2046
<i>Ammonii glycyrrhizas</i>	1984	<i>Atropa belladonna ad praeparationes homoeopathicas</i>	1834
<i>Ammonii hydrogenocarbonas</i>	1982	<i>Atropini sulfas</i>	2051
<i>Ammonio methacrylatis copolymerum A</i>	2488	<i>Atropinum</i>	2049
<i>Ammonio methacrylatis copolymerum B</i>	2489	<i>Aucklandiae radix</i>	1450
<i>Amobarbitalum</i>	1985	<i>Aurantii amari epicarpium et mesocarpium tinctura</i>	1671
<i>Amobarbitalum natricum</i>	1986	<i>Aurantii amari epicarpium et mesocarpium</i>	1671
<i>Amomi fructus</i>	1417	<i>Aurantii amari flos</i>	1674
<i>Amomi fructus rotundus</i>	1419	<i>Aurantii dulcis aetheroleum</i>	1672
<i>Amorolfini hydrochloridum</i>	1987	<i>Auricularia</i>	990
<i>Amoxicillinum natricum</i>	1989	<i>Azaperonum ad usum veterinarium</i>	2053
<i>Amoxicillinum trihydricum</i>	1992	<i>Azathioprinum</i>	2054
<i>Amphotericinum B</i>	1994	<i>Azelastini hydrochloridum</i>	2055
<i>Ampicillinum</i>	1996	<i>Azithromycinum</i>	2056
<i>Ampicillinum natricum</i>	1998	B	
<i>Ampicillinum trihydricum</i>	2001	<i>Bacampicillini hydrochloridum</i>	2067
<i>Amygdalae oleum raffinatum</i>	1945	<i>Bacitracinum</i>	2069
<i>Amygdalae oleum virginale</i>	1946	<i>Bacitracinum zincum</i>	2073
<i>Amyla hydroxyethyla</i>	1959	<i>Baclofenum</i>	2077
<i>Amylmetacresolum</i>	2003	<i>Ballotae nigrae herba</i>	1455
<i>Amylum hydroxypropylum</i>	1955	<i>Balsamum peruvianum</i>	1457
<i>Amylum hydroxypropylum pregelificatum</i>	1956	<i>Balsamum toltanum</i>	1457
<i>Amylum pregelificatum</i>	1958	<i>Bambuteroli hydrochloridum</i>	2078
<i>Anamirta cocculus ad praeparationes homoeopathicas</i>	1837	<i>Barbitalum</i>	2080
<i>Anastrozolum</i>	2004	<i>Barii chloridum dihydricum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1834
<i>Andrographidis herba</i>	1421	<i>Barii sulfas</i>	2080
<i>Anemarrhenae asphodeloides rhizoma</i>	1423	<i>BCG ad immunocurationem</i>	1025
<i>Angelicae archangelicae radix</i>	1424	<i>Beclometasoni dipropionas</i>	2081
<i>Angelicae dahuricae radix</i>	1426	<i>Beclometasoni dipropionas monohydricus</i>	2084
<i>Angelicae pubescentis radix</i>	1428	<i>Belamcandae chinensis rhizoma</i>	1458
<i>Angelicae sinensis radix</i>	1430	<i>Belladonnae folii extractum siccum normatum</i>	1461
<i>Anisi aetheroleum</i>	1432	<i>Belladonnae folii tinctura normata</i>	1463
<i>Anisi fructus</i>	1431	<i>Belladonnae folium</i>	1460
<i>Anisi stellati aetheroleum</i>	1453	<i>Belladonnae pulvis normatus</i>	1464
<i>Anisi stellati fructus</i>	1452	<i>Benazeprili hydrochloridum</i>	2087
<i>Antazolini hydrochloridum</i>	2006	<i>Bendroflumethiazidum</i>	2088
<i>Anticorpora monoclonalia ad usum humanum</i>	932	<i>Benperidolum</i>	2089
<i>Antithrombinum III humanum densatum</i>	2007	<i>Benserazidi hydrochloridum</i>	2091
<i>Apis mellifera ad praeparationes homoeopathicas</i>	1832		
<i>Apomorphini hydrochloridum hemihydricum</i>	2009		
<i>Aprepitantum</i>	2010		
<i>Aprotinini solutio concentrata</i>	2014		

<i>Bentonitum</i>	2092	<i>Cabergolinum</i>	2187
<i>Benzalkonii chloridi solutio</i>	2095	<i>Cadmii sulfas hydricus ad praeparationes</i>	
<i>Benzalkonii chloridum</i>	2093	<i>homoeopathicas</i>	1836
<i>Benzathini benzylpenicillinum tetrahydricum</i>	2097	<i>Calcifediolum monohydricum</i>	2192
<i>Benzathini phenoxymethylpenicillinum tetrahydricum</i>	2100	<i>Calcii acetas</i>	2201
<i>Benzbromaronum</i>	2101	<i>Calcii ascorbas</i>	2203
<i>Benzethonii chloridum</i>	2103	<i>Calcii carbonas</i>	2203
<i>Benzocainum</i>	10.1-4655	<i>Calcii chloridum dihydricum</i>	2204
<i>Benzoë sumatranus</i>	1465	<i>Calcii chloridum hexahydricum</i>	2205
<i>Benzoë tonkinensis</i>	1467	<i>Calcii dobesilas monohydricus</i>	2206
<i>Benzois sumatranus tinctura</i>	1466	<i>Calcii fluoridum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1836
<i>Benzois tonkinensis tinctura</i>	1467	<i>Calcii folinas hydricus</i>	2207
<i>Benzoylis peroxidum cum aqua</i>	3755	<i>Calcii glucoheptonas</i>	2209
<i>Benzydaminum hydrochloridum</i>	2105	<i>Calcii gluconas</i>	2210
<i>Benzylis benzoas</i>	2107	<i>Calcii gluconas ad iniectabile</i>	2211
<i>Benzylpenicillinum kalicum</i>	2109	<i>Calcii gluconas anhydricus</i>	2211
<i>Benzylpenicillinum natricum</i>	2113	<i>Calcii glycerophosphas</i>	2213
<i>Benzylpenicillinum procainum monohydricum</i>	2111	<i>Calcii hydrogenophosphas</i>	2214
<i>Betacarotenum</i>	2115	<i>Calcii hydrogenophosphas dihydricus</i>	2215
<i>Betadexum</i>	2117	<i>Calcii hydroxidum</i>	2216
<i>Betahistini dihydrochloridum</i>	2119	<i>Calcii iodidum tetrahydricum ad praeparationes</i>	
<i>Betahistini mesilas</i>	2120	<i>homoeopathicas</i>	1837
<i>Betamethasoni acetat</i>	2123	<i>Calcii lactas</i>	2217
<i>Betamethasoni dipropionas</i>	2125	<i>Calcii lactas monohydricus</i>	2217
<i>Betamethasoni natrii phosphas</i>	2127	<i>Calcii lactas pentahydricus</i>	2218
<i>Betamethasoni valeras</i>	2129	<i>Calcii lactas trihydricus</i>	2218
<i>Betamethasonum</i>	2121	<i>Calcii laevulinas dihydricus</i>	2222
<i>Betaxololi hydrochloridum</i>	2131	<i>Calcii levofolinas hydricus</i>	2219
<i>Betulae folium</i>	1475	<i>Calcii pantothenas</i>	2223
<i>Bezafibratum</i>	2132	<i>Calcii stearas</i>	2224
<i>Bicalutamidum</i>	2133	<i>Calcii sulfas dihydricus</i>	2226
<i>Bifonazolom</i>	2135	<i>Calcipotriolum</i>	2193
<i>Biotinum</i>	2136	<i>Calcipotriolum monohydricum</i>	2195
<i>Biperideni hydrochloridum</i>	2138	<i>Calcitoninum salmonis</i>	2198
<i>Bisacodylum</i>	2140	<i>Calcitriolum</i>	2200
<i>Bismuthi subcarbonas</i>	2141	<i>Calendulae flos</i>	10.1-4635
<i>Bismuthi subgallas</i>	2142	<i>Camelliae sinensis non fermentata folia</i>	1784
<i>Bismuthi subnitras ponderosus</i>	2143	<i>Camphora racemica</i>	2228
<i>Bismuthi subsalicylas</i>	2144	<i>Candesartanum cilexetili</i>	2229
<i>Bisoprololi fumaras</i>	2145	<i>Capecitabinum</i>	2231
<i>Bistortae rhizoma</i>	1468	<i>Capsici extractum spissum normatum</i>	1696
<i>Bleomycini sulfas</i>	2147	<i>Capsici fructus</i>	1694
<i>Boldi folii extractum siccum</i>	1472	<i>Capsici oleoresina raffinata et normata</i>	1697
<i>Boldi folium</i>	1471	<i>Capsici tinctura normata</i>	1698
<i>Boldinum</i>	2149	<i>Capsulae</i>	980
<i>Boraginis officinalis oleum raffinatum</i>	2151	<i>Captoprilum</i>	2234
<i>Borax</i>	2150	<i>Carbacholum</i>	2236
<i>Brimonidini tartras</i>	2151	<i>Carbamazepinum</i>	2237
<i>Bromazepamum</i>	2153	<i>Carbasalatum calcicum</i>	2238
<i>Bromhexini hydrochloridum</i>	2154	<i>Carbidopum</i>	2240
<i>Bromocriptini mesilas</i>	2155	<i>Carbimazolum</i>	2242
<i>Bromperidoli decanoas</i>	2159	<i>Carbo activatus</i>	2330
<i>Bromperidolum</i>	2158	<i>Carbocisteinum</i>	2243
<i>Brompheniraminum maleas</i>	2161	<i>Carbomera</i>	2244
<i>Brotizolamum</i>	2162	<i>Carbonei dioxidum</i>	2245
<i>Budesonidum</i>	2163	<i>Carbonei monoxidum</i>	2247
<i>Bufexamacum</i>	2166	<i>Carbonei monoxidum (¹⁵O)</i>	1285
<i>Buflomedili hydrochloridum</i>	2167	<i>Carbonei monoxidum (5 per centum) in nitrogenio</i>	
<i>Bumetanidum</i>	2169	<i>intermixtum</i>	2248
<i>Bupivacaini hydrochloridum</i>	2170	<i>Carboplatinum</i>	2248
<i>Bupleuri radix</i>	1481	<i>Carboprostum trometamolom</i>	2249
<i>Buprenorphini hydrochloridum</i>	2174	<i>Carboxymethylamylum natricum A</i>	2250
<i>Buprenorphinum</i>	2172	<i>Carboxymethylamylum natricum B</i>	2252
<i>Buserelinum</i>	2176	<i>Carboxymethylamylum natricum C</i>	2253
<i>Buspironi hydrochloridum</i>	2177	<i>Carisoprodolum</i>	2254
<i>Busulfanum</i>	2180	<i>Carmellosum</i>	2255
<i>Butylhydroxyanisolum</i>	2182	<i>Carmellosum calcicum</i>	2256
<i>Butylhydroxytoluenum</i>	2183	<i>Carmellosum natricum</i>	2256
<i>Butylis parahydroxybenzoas</i>	2180	<i>Carmellosum natricum conexum</i>	2498
		<i>Carmellosum natricum substitutum humile</i>	2257
		<i>Carmustinum</i>	2258
C		<i>Carprofenum ad usum veterinarium</i>	2260
<i>C1-esterasi inhibitor humanus</i>	3157	<i>Carrageenanum</i>	2262

<i>Carteololi hydrochloridum</i>	2263	<i>Chlorphenamini maleas</i>	2358
<i>Carthami flos</i>	1491	<i>Chlorpromazini hydrochloridum</i>	2359
<i>Carthami oleum raffinatum</i>	2264	<i>Chlorprothixeni hydrochloridum</i>	2361
<i>Carvedilolum</i>	2265	<i>Chlortalidonum</i>	2363
<i>Carvi aetheroleum</i>	1493	<i>Chlortetracyclini hydrochloridum</i>	10.1 -4659
<i>Carvi fructus</i>	1492	<i>Cholecalciferoli pulvis</i>	2372
<i>Caryophylli floris aetheroleum</i>	1510	<i>Cholecalciferolum</i>	2368
<i>Caryophylli flos</i>	1509	<i>Cholecalciferolum densatum oleosum</i>	2369
<i>Cefaclorum</i>	2266	<i>Cholecalciferolum in aqua dispergibile</i>	2370
<i>Cefadroxilum monohydricum</i>	2268	<i>Cholesterolum</i>	2374
<i>Cefalexinum monohydricum</i>	2269	<i>Cholesterolum ad usum parenteralem</i>	2375
<i>Cefalotinum natricum</i>	2271	<i>Cholini ([¹⁴C]méthyl) solutio iniectionis</i>	1286
<i>Cefamandoli nafas</i>	2272	<i>Chondroitini natrii sulfas</i>	2376
<i>Cefapirinum natricum</i>	2274	<i>Chorda resorbilis sterilis</i>	1375
<i>Cefatrizinum propylen glycolum</i>	2275	<i>Chorda resorbilis sterilis in fuso ad usum veterinarium</i>	1387
<i>Cefazolinum natricum</i>	2276	<i>Chromii (⁵¹Cr) edetatis solutio iniectionis</i>	1287
<i>Cefepimi dihydrochloridum monohydricum</i>	2279	<i>Chymotrypsinum</i>	2379
<i>Cefiximum</i>	2281	<i>Ciclesonidum</i>	2380
<i>Cefoperazonum natricum</i>	2282	<i>Ciclopirox olaminum</i>	2382
<i>Cefotaximum natricum</i>	2284	<i>Ciclopiroxum</i>	2381
<i>Cefoxitinum natricum</i>	2286	<i>Ciclosporinum</i>	2384
<i>Cefpodoximum proxetili</i>	2288	<i>Cilastatinum natricum</i>	2385
<i>Cefprozilum monohydricum</i>	2290	<i>Cilazaprilum</i>	2387
<i>Cefradinum</i>	2292	<i>Cimetidini hydrochloridum</i>	2390
<i>Ceftazidimum pentahydricum</i>	2294	<i>Cimetidinum</i>	2388
<i>Ceftazidimum pentahydricum et natrii carbonas ad iniectionem</i>	2296	<i>Cimicifugae rhizoma</i>	1404
<i>Ceftriaxonum natricum</i>	2299	<i>Cinchocaini hydrochloridum</i>	2392
<i>Cefuroximum axetili</i>	2300	<i>Cinchona cortex</i>	1727
<i>Cefuroximum natricum</i>	2302	<i>Cinchonae extractum fluidum normatum</i>	1729
<i>Celecoxibum</i>	2303	<i>Cineolum</i>	2394
<i>Celiprololi hydrochloridum</i>	2304	<i>Cinnamomi cassiae aetheroleum</i>	1488
<i>Cellulae stirpes haematopoieticae humanae</i>	2306	<i>Cinnamomi cortex</i>	1489
<i>Cellulosi acetas</i>	2308	<i>Cinnamomi zeylanici corticis aetheroleum</i>	1490
<i>Cellulosi acetas butyras</i>	2307	<i>Cinnamomi zeylanici folii aetheroleum</i>	1487
<i>Cellulosi acetas phthalas</i>	2309	<i>Cinnarizinum</i>	2395
<i>Cellulosi pulvis</i>	2310	<i>Ciprofibratum</i>	2396
<i>Cellulosum microcrystallinum</i>	2314	<i>Ciprofloxacini hydrochloridum</i>	2399
<i>Cellulosum microcrystallinum et carmellosum natricum</i>	2318	<i>Ciprofloxacinum</i>	2397
<i>Centaurii herba</i>	1498	<i>Cisatracurii besilas</i>	2402
<i>Centellae asiaticae herba</i>	1588	<i>Cisplatinum</i>	2406
<i>Cera alba</i>	2400	<i>Citaloprami hydrobromidum</i>	2408
<i>Cera carnauba</i>	2260	<i>Citaloprami hydrochloridum</i>	2409
<i>Cera flava</i>	2401	<i>Citri reticulatae aetheroleum</i>	1620
<i>Cetirizini dihydrochloridum</i>	2318	<i>Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium</i>	1619
<i>Cetobemidoni hydrochloridum</i>	2320	<i>Citronellae aetheroleum</i>	1506
<i>Cetostearyl isononanoas</i>	2321	<i>Cladribinum</i>	2413
<i>Cetrimidum</i>	2327	<i>Clarithromycinum</i>	2415
<i>Cetyl palmitas</i>	2328	<i>Clazurilum ad usum veterinarium</i>	2417
<i>Cetylpyridinii chloridum</i>	2330	<i>Clebopridi malas</i>	2419
<i>Chamomillae romanae flos</i>	1486	<i>Clemastini fumaras</i>	2420
<i>Chelidonii herba</i>	1502	<i>Clematidis armandii caulis</i>	1507
<i>Chinidini sulfas</i>	3945	<i>Clenbuteroli hydrochloridum</i>	2422
<i>Chinini hydrochloridum</i>	3947	<i>Clindamycini hydrochloridum</i>	2423
<i>Chinini sulfas</i>	3949	<i>Clindamycini phosphas</i>	2425
<i>Chitosani hydrochloridum</i>	2333	<i>Clioquinolum</i>	2428
<i>Chlorali hydras</i>	2334	<i>Clobazamum</i>	2429
<i>Chlorambucilum</i>	2335	<i>Clobetasoli propionas</i>	10.1 -4661
<i>Chloramphenicoli natrii succinas</i>	2339	<i>Clobetasoni butyras</i>	2432
<i>Chloramphenicoli palmitas</i>	2338	<i>Clofaziminum</i>	2435
<i>Chloramphenicolum</i>	2336	<i>Clofibratum</i>	2436
<i>Chlorcyclizini hydrochloridum</i>	2340	<i>Clomifeni citras</i>	10.2 -4959
<i>Chlordiazepoxidi hydrochloridum</i>	2342	<i>Clomipramini hydrochloridum</i>	2438
<i>Chlordiazepoxidum</i>	2341	<i>Clonazepamum</i>	2440
<i>Chlorhexidini diacetatas</i>	2343	<i>Clonidini hydrochloridum</i>	2441
<i>Chlorhexidini digluconatis solutio</i>	2348	<i>Clopamidum</i>	2442
<i>Chlorhexidini dihydrochloridum</i>	2346	<i>Clopidogreli besilas</i>	2444
<i>Chlormadinoni acetatas</i>	2351	<i>Clopidogreli hydrochloridum</i>	2446
<i>Chlorobutanolum</i>	2353	<i>Clopidogreli hydrogenosulfas</i>	2447
<i>Chlorobutanolum hemihydricum</i>	2355	<i>Closantelum natricum dihydricum ad usum veterinarium</i>	2451
<i>Chlorocresolum</i>	2356	<i>Clotrimazolum</i>	2453
<i>Chloroquini phosphas</i>	2357	<i>Cloxacillinum natricum</i>	2454
<i>Chloroquini sulfas</i>	2357	<i>Clozapinum</i>	2456

<i>Cocaini hydrochloridum</i>	2457	<i>Deferipronum</i>	2527
<i>Cocois oleum raffinatum</i>	2458	<i>Deferoxamini mesilas</i>	2530
<i>Cocoylis caprylocapas</i>	2459	<i>Delphinium staphisagria ad praeparationes</i>	
<i>Codeini hydrochloridum dihydricum</i>	2460	<i>homoeopathicas</i>	1856
<i>Codeini phosphas hemihydricus</i>	2464	<i>Dembrexini hydrochloridum monohydricum ad usum</i>	
<i>Codeini phosphas sesquihydricus</i>	2467	<i>veterinarium</i>	2533
<i>Codeinum monohydricum</i>	2462	<i>Demeclocyclini hydrochloridum</i>	10.1 -4667
<i>Codergocrini mesilas</i>	2469	<i>Deptropini citras</i>	2536
<i>Codonopsis radix</i>	1511	<i>Dequalinii chloridum</i>	2537
<i>Coffeinum</i>	2189	<i>Desfluranum</i>	2538
<i>Coffeinum monohydricum</i>	2190	<i>Desipramini hydrochloridum</i>	2540
<i>Coicis semen</i>	1599	<i>Deslanosidum</i>	2541
<i>Colae semen</i>	1598	<i>Desloratadinum</i>	2542
<i>Colchicinum</i>	2470	<i>Desmopressinum</i>	2543
<i>Colestyraminum</i>	2472	<i>Desogestrelum</i>	2545
<i>Colistimethatum natricum</i>	2474	<i>Detomidini hydrochloridum ad usum veterinarium</i>	2546
<i>Colistini sulfas</i>	2477	<i>Dexamethasoni acetas</i>	2549
<i>Colophonium</i>	1512	<i>Dexamethasoni isonicotinas</i>	2552
<i>Compressi</i>	982	<i>Dexamethasoni natrii phosphas</i>	2553
<i>Copolymerum macrogolo et alcoholi poly(vinilyco)</i>		<i>Dexamethasonum</i>	2547
<i>constatum</i>	2490	<i>Dexamfetamini sulfas</i>	2555
<i>Copolymerum methacrylatis butylati basicum</i>	2482	<i>Dexchlorphenirami maleas</i>	2557
<i>Copovidonum</i>	2491	<i>Dexpanthenolum</i>	2558
<i>Coptidis rhizoma</i>	1512	<i>Dextranomerum</i>	2563
<i>Coriandri aetheroleum</i>	1516	<i>Dextranum 1 ad iniectabile</i>	2559
<i>Coriandri fructus</i>	1515	<i>Dextranum 40 ad iniectabile</i>	2560
<i>Corpora ad usum pharmaceuticum</i>	963	<i>Dextranum 60 ad iniectabile</i>	2561
<i>Cortisoni acetas</i>	2494	<i>Dextranum 70 ad iniectabile</i>	2562
<i>Corydalis rhizoma</i>	1517	<i>Dextrinum</i>	2563
<i>Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum</i> ..	1448	<i>Dextromethorphanii hydrobromidum</i>	2564
<i>Crataegi folii cum flore extractum siccum</i>	1449	<i>Dextromoramide tartras</i>	2566
<i>Crataegi folium cum flore</i>	1447	<i>Dextropropoxypheni hydrochloridum</i>	2566
<i>Crataegi fructus</i>	10.1 -4623	<i>Diacereinum</i>	2568
<i>Cresolum crudum</i>	2497	<i>Diazepamum</i>	2570
<i>Croci sativi stigma ad praeparationes homoeopathicas</i>	1839	<i>Diazoxidum</i>	2571
<i>Crosopidonum</i>	2499	<i>Dibrompropamidini diisetionas</i>	2572
<i>Crotamitonum</i>	2501	<i>Dibutylis phthalas</i>	2573
<i>Cupri acetas monohydricus ad praeparationes</i>		<i>Diclazurilum ad usum veterinarium</i>	2576
<i>homoeopathicas</i>	1840	<i>Diclofenacum kalicum</i>	2577
<i>Cupri sulfas</i>	2502	<i>Diclofenacum natricum</i>	2579
<i>Cupri sulfas pentahydricus</i>	2503	<i>Dicloxacinum natricum</i>	2580
<i>Cupri tetramibi tetrafluoroboras ad radiopharmaceutica</i> ..	1288	<i>Dicycloverini hydrochloridum</i>	2582
<i>Cuprum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1841	<i>Didanosinum</i>	2583
<i>Curcumae longae rhizoma</i>	1519	<i>Dienogestum</i>	2585
<i>Curcumae zanthorrhizae rhizoma</i>	1781	<i>Diethylcarbamazini citras</i>	2586
<i>Cyamopsidis seminis pulvis</i>	1575	<i>Diethylen glycoli aether monoethylicus</i>	2588
<i>Cyanocobalamini (⁵⁷Co) capsulae</i>	1289	<i>Diethylen glycoli palmitostearas</i>	2589
<i>Cyanocobalamini (⁵⁷Co) solutio</i>	1290	<i>Diethylis phthalas</i>	2590
<i>Cyanocobalamini (⁵⁸Co) capsulae</i>	1290	<i>Diethylstilbestrolum</i>	2591
<i>Cyanocobalamini (⁵⁸Co) solutio</i>	1291	<i>Difloxacini hydrochloridum trihydricum ad usum</i>	
<i>Cyanocobalaminum</i>	2503	<i>veterinarium</i>	2592
<i>Cyclizini hydrochloridum</i>	2504	<i>Digitalis purpurea ad praeparationes homoeopathicas</i>	1842
<i>Cyclopentolati hydrochloridum</i>	2506	<i>Digitalis purpureae folium</i>	1522
<i>Cyclophosphamidum</i>	2507	<i>Digitoxinum</i>	2594
<i>Cynarae folii extractum siccum</i>	1439	<i>Digoxinum</i>	2595
<i>Cynarae folium</i>	1438	<i>Dihydralazini sulfas hydricus</i>	2598
<i>Cyproheptadini hydrochloridum</i>	2508	<i>Dihydrocodeini hydrogenotartras</i>	2600
<i>Cyproteroni acetas</i>	2509	<i>Dihydroergocristini mesilas</i>	2601
<i>Cysteini hydrochloridum monohydricum</i>	2511	<i>Dihydroergotamini mesilas</i>	2603
<i>Cystinum</i>	2512	<i>Dihydrostreptomycini sulfas ad usum veterinarium</i>	2606
<i>Cytarabinum</i>	2514	<i>Dihydrotachysterolum</i>	2608
		<i>Dikalii clorazepas monohydricus</i>	2449
D		<i>Dikalii phosphas</i>	3790
<i>Dacarbazinum</i>	2519	<i>Diltiazemi hydrochloridum</i>	2609
<i>Dalteparinum natricum</i>	2520	<i>Dimenhydrinatum</i>	2611
<i>Danaparoidum natricum</i>	2522	<i>Dimercaprolum</i>	2613
<i>Dapsonum</i>	2524	<i>Dimethylacetamidum</i>	2613
<i>Daunorubicini hydrochloridum</i>	2525	<i>Dimethylis sulfoxidum</i>	10.1 -4668
<i>D-Camphora</i>	2226	<i>Dimeticonum</i>	2615
<i>Decylis oleas</i>	2527	<i>Dimetindeni maleas</i>	2616
<i>Deferiproni compressi</i>	2528	<i>Dinatrii clodronas tetrahydricus</i>	2433
<i>Deferiproni solutio peroralis</i>	2529	<i>Dinatrii edetas</i>	2684
		<i>Dinatrii etidronas</i>	2787

<i>Dinatrii pamidronas pentahydricus</i>	3712	<i>Ephedrini racemici hydrochloridum</i>	2704
<i>Dinatrii phosphas</i>	3791	<i>Ephedrinum</i>	2702
<i>Dinatrii phosphas dihydricus</i>	3791	<i>Ephedrinum hemihydricum</i>	2705
<i>Dinatrii phosphas dodecahydricus</i>	3792	<i>Epinastini hydrochloridum</i>	2706
<i>Dinitrogenii oxidum</i>	2062	<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	2707
<i>Dinoprostomum</i>	2617	<i>Eplerenonum</i>	2708
<i>Dinoprostum trometamolom</i>	2619	<i>Equiseti herba</i>	1720
<i>Dioscoreae nipponicae rhizoma</i>	1523	<i>Ergocalciferolum</i>	2710
<i>Dioscoreae oppositifoliae rhizoma</i>	1525	<i>Ergometrini maleas</i>	10.1 -4677
<i>Diosminum</i>	2620	<i>Ergotamini tartras</i>	2713
<i>Diphenhydramini hydrochloridum</i>	2622	<i>Erythritolum</i>	2715
<i>Diphenoxylati hydrochloridum</i>	2623	<i>Erythromycini estolas</i>	2720
<i>Dipivefrini hydrochloridum</i>	2624	<i>Erythromycini ethylsuccinas</i>	2724
<i>Diprophyllinum</i>	10.1 -4669	<i>Erythromycini lactobionas</i>	2726
<i>Dipyridamolom</i>	2627	<i>Erythromycini stearas</i>	2730
<i>Dirithromycinum</i>	2629	<i>Erythromycinum</i>	2716
<i>Disopyramidi phosphas</i>	2631	<i>Erythroioetini solutio concentrata</i>	2733
<i>Disopyramidum</i>	2630	<i>Escitaloprami oxalas</i>	10.1 -4678
<i>Disulfiramum</i>	2633	<i>Escitalopramum</i>	2737
<i>Dithranolum</i>	2633	<i>Eserini salicylas</i>	2742
<i>DL-Methioninum</i>	3451	<i>Esketamini hydrochloridum</i>	2743
<i>DL-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas</i>	4335	<i>Esomeprazolom magnesiumum dihydricum</i>	2744
<i>Dobutamini hydrochloridum</i>	2635	<i>Esomeprazolom magnesiumum trihydricum</i>	2746
<i>Docetaxelum</i>	2636	<i>Esomeprazolom natricum</i>	2748
<i>Docetaxelum trihydricum</i>	2638	<i>Estradioli benzoas</i>	2749
<i>Dodecylis gallas</i>	2641	<i>Estradioli valeras</i>	2752
<i>Domperidoni maleas</i>	2643	<i>Estradiolum hemihydricum</i>	2751
<i>Domperidonum</i>	2641	<i>Estriolom</i>	2754
<i>Donepezili hydrochloridum</i>	10.1 -4670	<i>Estrogeni coniuncti</i>	2756
<i>Donepezili hydrochloridum monohydricum</i>	10.1 -4672	<i>Etamsylatum</i>	2760
<i>Dopamini hydrochloridum</i>	2645	<i>Etanerceptum</i>	2761
<i>Dopexamini dihydrochloridum</i>	2646	<i>Ethacridini lactas monohydricus</i>	2766
<i>Dorzolamidi hydrochloridum</i>	2648	<i>Ethambutoli hydrochloridum</i>	2767
<i>Dosulepini hydrochloridum</i>	2650	<i>Ethanolom (96 per centum)</i>	2769
<i>Doxaprami hydrochloridum</i>	2651	<i>Ethanolom anhydricum</i>	2771
<i>Doxazosini mesilas</i>	2652	<i>Ethinylestradiolum</i>	2774
<i>Doxepini hydrochloridum</i>	2654	<i>Ethionamidum</i>	2776
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	2655	<i>Ethosuximidum</i>	2777
<i>Doxycyclini hyclas</i>	2657	<i>Ethylcellulosum</i>	2779
<i>Doxycyclinum monohydricum</i>	2659	<i>Ethylendiaminum</i>	2784
<i>Doxylamini hydrogenosuccinas</i>	2660	<i>Ethylenglycoli monopalmitostearas</i>	2785
<i>Dronedaroni hydrochloridum</i>	2661	<i>Ethylis acetas</i>	2780
<i>Droperidolum</i>	2663	<i>Ethylis oleas</i>	2781
<i>Drospirenonum</i>	2664	<i>Ethylis parahydroxybenzoas</i>	2781
<i>Drynariae rhizoma</i>	1526	<i>Ethylis parahydroxybenzoas natricus</i>	2783
<i>Duloxetini hydrochloridum</i>	2666	<i>Ethylmorphini hydrochloridum</i>	2786
<i>Dutasteridum</i>	2668	<i>Etilefrini hydrochloridum</i>	2788
<i>Dydrogesteronum</i>	2670	<i>Etodolacum</i>	2789
E		<i>Etofenamatum</i>	2791
<i>Ebastinum</i>	2681	<i>Etomidatum</i>	2793
<i>Echinaceae angustifoliae radix</i>	1527	<i>Etoposidum</i>	2794
<i>Echinaceae pallidae radix</i>	1529	<i>Eucalypti aetheroleum</i>	1541
<i>Echinaceae purpureae herba</i>	1530	<i>Eucalypti folium</i>	1540
<i>Echinaceae purpureae radix</i>	1532	<i>Eucommiae cortex</i>	1542
<i>Ecliptae herba</i>	1534	<i>Eugenolum</i>	2797
<i>Econazoli nitras</i>	2683	<i>Everolimusum</i>	2799
<i>Econazolom</i>	2682	<i>Evodiae fructus</i>	1544
<i>Edrophonii chloridum</i>	2686	<i>Exemestanium</i>	10.1 -4681
<i>Eleutherococci radix</i>	1536	F	
<i>Emedastini difumaras</i>	2687	<i>Factor humanus von Willebrandi</i>	2826
<i>Emplastra transcutanea</i>	984	<i>Factor IX coagulationis humanus</i>	2815
<i>Enalaprilatum dihydricum</i>	2688	<i>Factor VII coagulationis humanus</i>	2807
<i>Enalaprili maleas</i>	2690	<i>Factor VIII coagulationis humanus</i>	2813
<i>Enilconazolom ad usum veterinarium</i>	2692	<i>Factor VIII coagulationis humanus (ADNr)</i>	2814
<i>Enoxaparinum natricum</i>	2693	<i>Factor XI coagulationis humanus</i>	2825
<i>Enoxolonum</i>	2696	<i>Factoris IX coagulationis humani (ADNr) pulvis ad solutionem iniectionabilem</i>	2816
<i>Enrofloxacinum ad usum veterinarium</i>	2697	<i>Factoris IX coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata</i>	2819
<i>Entacaponum</i>	2698	<i>Factoris VIIa coagulationis humani (ADNr) solutio concentrata</i>	2808
<i>Entecavirum monohydricum</i>	2700		
<i>Ephedrae herba</i>	1539		
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>	2702		

<i>Fagopyri herba</i>	1745	<i>Flurazepami monohydrochloridum</i>	2894
<i>Famotidinum</i>	2827	<i>Flurbiprofenum</i>	2895
<i>Febantelum ad usum veterinarium</i>	2829	<i>Fluspirilenum</i>	2896
<i>Felbinacum</i>	2830	<i>Flutamidum</i>	2898
<i>Felodipinum</i>	2831	<i>Fluticasoni propionas</i>	2899
<i>Felypressinum</i>	2832	<i>Flutrimazolum</i>	2901
<i>Fenbendazolum ad usum veterinarium</i>	2833	<i>Fluvastatinum natricum</i>	2902
<i>Fenbufenum</i>	2834	<i>Fluvoxamini maleas</i>	2904
<i>Fenofibratum</i>	2836	<i>Foeniculi amari fructus</i>	1546
<i>Fenoteroli hydrobromidum</i>	2837	<i>Foeniculi amari fructus aetheroleum</i>	1547
<i>Fentanyl citras</i>	2840	<i>Foeniculi amari herbae aetheroleum</i>	1548
<i>Fentanylum</i>	2838	<i>Foeniculi dulcis fructus</i>	1551
<i>Fenticonazoli nitras</i>	2842	<i>Follitropini solutio concentrata</i>	2926
<i>Ferri chloridum hexahydricum</i>	2843	<i>Follitropinum</i>	2920
<i>Ferrosi fumaras</i>	2949	<i>Formaldehydi solutio (35 per centum)</i>	2932
<i>Ferrosi gluconas</i>	2992	<i>Formoteroli fumaras dihydricus</i>	2934
<i>Ferrosi sulfas desiccatus</i>	4198	<i>Foscarnetum natricum hexahydricum</i>	2936
<i>Ferrosi sulfas heptahydricus</i>	4199	<i>Fosfomycinum calcicum</i>	2937
<i>Ferrum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1843	<i>Fosfomycinum natricum</i>	2938
<i>Fexofenadini hydrochloridum</i>	2844	<i>Fosfomycinum trometamolom</i>	2940
<i>Fibrini glutinum</i>	2478	<i>Fosinoprilum natricum</i>	2941
<i>Fibrinogenum humanum</i>	2845	<i>Fragmenta epithelii phaneraeque bestiarum ad producta allergenica</i>	2944
<i>Fila non resorbilia sterilia</i>	1377	<i>Framycetini sulfas</i>	2945
<i>Fila non resorbilia sterilia in fuso ad usum veterinarium</i> ..	1389	<i>Frangulae cortex</i>	1476
<i>Fila resorbilia synthetica monofilamenta sterilia</i>	1380	<i>Frangulae corticis extractum siccum normatum</i>	1478
<i>Fila resorbilia synthetica torta sterilia</i>	1382	<i>Fraxini chinensis cortex</i>	10.1 -4626
<i>Filgrastimi solutio concentrata</i>	2846	<i>Fraxini folium</i>	1554
<i>Filgrastimi solutio iniectabilis</i>	2849	<i>Fructosum</i>	2947
<i>Filipendulae ulmariae herba</i>	1734	<i>Fucus vel Ascophyllum</i>	1798
<i>Filum bombycis tortum sterile in fuso ad usum veterinarium</i>	1390	<i>Fulvestrantum</i>	2947
<i>Filum ethyleni polyterephthalici sterile in fuso ad usum veterinarium</i>	1389	<i>Fumariae herba</i>	1555
<i>Filum lini sterile in fuso ad usum veterinarium</i>	1388	<i>Furosemidum</i>	2950
<i>Filum polyamidi sterile in fuso ad usum veterinarium</i>	1388	G	
<i>Finasteridum</i>	2851	<i>Gabapentinum</i>	2959
<i>Fingolimodi hydrochloridum</i>	2853	<i>Gadobutrolum monohydricum</i>	2960
<i>Fipronilum ad usum veterinarium</i>	2854	<i>Gadodiamidum hydricum</i>	2962
<i>Flavoxati hydrochloridum</i>	2855	<i>Galactosum</i>	2966
<i>Flecaïnidi acetas</i>	2856	<i>Galantamini hydrobromidum</i>	2967
<i>Flubendazolum</i>	2858	<i>Gallii (⁶⁷Ga) citratis solutio iniectabilis</i>	1310
<i>Flucloxacillinum magnesticum octahydricum</i>	2859	<i>Gallii (⁶⁸Ga) chloridi solutio ad radio-signandum</i>	1310
<i>Flucloxacillinum natricum</i>	2861	<i>Gallii (⁶⁸Ga) edotretotidi solutio iniectabilis</i>	1312
<i>Fluconazolum</i>	2863	<i>Gammadexum</i>	10.1 -4693
<i>Flucytosinum</i>	2864	<i>Ganciclovirum</i>	2971
<i>Fludarabini phosphas</i>	2866	<i>Gardeniae fructus</i>	1595
<i>Fludeoxyglucosi (¹⁸F) solutio iniectabilis</i>	1293	<i>Gastrodiae rhizoma</i>	1557
<i>Fludrocortisoni acetas</i>	2868	<i>Gefitinibum</i>	2973
<i>Flumazenili (N-[¹¹C]methyl) solutio iniectabilis</i>	1296	<i>Gelatina</i>	2974
<i>Flumazenilum</i>	2870	<i>Gemcitabini hydrochloridum</i>	2976
<i>Flumequinum</i>	2871	<i>Gemfibrozilum</i>	2977
<i>Flumetasoni pivalas</i>	2872	<i>Gentamicini sulfas</i>	2979
<i>Flunarizini dihydrochloridum</i>	2874	<i>Gentianae radix</i>	1562
<i>Flunitrazepamum</i>	2875	<i>Gentianae tinctura</i>	1563
<i>Flunixini megluminum ad usum veterinarium</i>	2876	<i>Gestodenum</i>	2982
<i>Fluocinoloni acetamidum</i>	2877	<i>Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum</i> ..	1565
<i>Fluocortoloni pivalas</i>	10.1 -4685	<i>Ginkgonis folium</i>	1567
<i>Fluoresceinum</i>	2881	<i>Ginseng extractum siccum</i>	1571
<i>Fluoresceinum natricum</i>	2882	<i>Ginseng radix</i>	1569
<i>Fluoridi (¹⁸F) solutio ad radio-signandum</i>	1309	<i>Glibenclamidum</i>	2984
<i>Fluorocholini (¹⁸F) solutio iniectabilis</i>	1297	<i>Gliclazidum</i>	2985
<i>Fluorodopae (¹⁸F) ab electrophila substitutione solutio iniectabilis</i>	1299	<i>Glimepiridum</i>	2987
<i>Fluorodopae (¹⁸F) ab nucleophila substitutione solutio iniectabilis</i>	1301	<i>Glipizidum</i>	2989
<i>Fluoroethyl-L-tyrosini (¹⁸F) solutio iniectabilis</i>	1304	<i>Glossa</i>	979
<i>Fluoromisonidazoli (¹⁸F) solutio iniectabilis</i>	1307	<i>Glucagonum humanum</i>	2991
<i>Fluorouracilum</i>	2883	<i>Glucosamini hydrochloridum</i>	2993
<i>Fluoxetini hydrochloridum</i>	2885	<i>Glucosamini sulfas kalii chloridum</i>	2995
<i>Flupentixoli dihydrochloridum</i>	2887	<i>Glucosamini sulfas natrii chloridum</i>	2996
<i>Fluphenazini decanoas</i>	10.1 -4687	<i>Glucosum</i>	2997
<i>Fluphenazini dihydrochloridum</i>	2891	<i>Glucosum liquidum</i>	2999
<i>Fluphenazini enantas</i>	10.1 -4688	<i>Glucosum liquidum dispersione desiccatum</i>	2999
		<i>Glucosum monohydricum</i>	3000

<i>Glutathionum</i>	3003	<i>Hydrocortisoni hydrogenosuccinas</i>	3085
<i>Glycerol-formalum</i>	3012	<i>Hydrocortisonum</i>	3080
<i>Glyceroli dibehenas</i>	3010	<i>Hydrogenii peroxidum 3 per centum</i>	3087
<i>Glyceroli distearas</i>	3011	<i>Hydrogenii peroxidum 30 per centum</i>	3087
<i>Glyceroli monocaprylas</i>	3013	<i>Hydromorphoni hydrochloridum</i>	3088
<i>Glyceroli monocaprylocapas</i>	3014	<i>Hydroxocobalamini acetas</i>	3089
<i>Glyceroli monolinoleas</i>	3015	<i>Hydroxocobalamini chloridum</i>	3091
<i>Glyceroli mono-oleas</i>	3016	<i>Hydroxocobalamini sulfas</i>	3092
<i>Glyceroli monostearas 40-55</i>	3017	<i>Hydroxycarbamidum</i>	3093
<i>Glyceroli trinitratis solutio</i>	3019	<i>Hydroxychloroquini sulfas</i>	3094
<i>Glycerolum</i>	3008	<i>Hydroxyethylcellulosum</i>	3095
<i>Glycerolum (85 per centum)</i>	3009	<i>Hydroxyethylis salicylas</i>	3098
<i>Glycinum</i>	3020	<i>Hydroxypropylbetadexum</i>	3099
<i>Glycopyrronii bromidum</i>	3022	<i>Hydroxypropylcellulosum</i>	3101
<i>Gonadorelini acetas</i>	3028	<i>Hydroxypropylcellulosum substitutum humile</i>	3103
<i>Gonadotrophinum chorionicum</i>	3029	<i>Hydroxyzini hydrochloridum</i>	3105
<i>Gonadotropinum sericum equinum ad usum</i> <i>veterinarium</i>	3030	<i>Hymecromonum</i>	3106
<i>Goserelinum</i>	3031	<i>Hymenopteri venena ad producta allergenica</i>	4458
<i>Gossypii oleum hydrogenatum</i>	2496	<i>Hyoscini butylbromidum</i>	4043
<i>Gramicidinum</i>	3039	<i>Hyoscini hydrobromidum</i>	4042
<i>Graminis rhizoma</i>	1504	<i>Hyoscycinum</i>	4040
<i>Granisetroni hydrochloridum</i>	3040	<i>Hyoscyamini sulfas</i>	3107
<i>Granula ad praeparationes homoeopathicas</i>	1825	<i>Hyoscyamus niger ad praeparationes homoeopathicas</i>	1847
<i>Granula homoeopathica imbuta</i>	1826	<i>Hyperici herba</i>	1647
<i>Granula homoeopathica velata</i>	1827	<i>Hyperici herbae extractum siccum quantificatum</i>	1649
<i>Granulata</i>	986	<i>Hypericum perforatum ad praeparationes</i> <i>homoeopathicas</i>	1848
<i>Griseofulvinum</i>	3042	<i>Hypromellosi phthalas</i>	3111
<i>Guaiacolum</i>	2964	<i>Hypromellosum</i>	3108
<i>Guaiifenesinum</i>	3043		
<i>Guanethidini monosulfas</i>	3045	I	
<i>Guar galactomannanum</i>	3045	<i>Ibuprofenum</i>	3115
<i>Guaranae semen</i>	1576	<i>Ichthammolum</i>	3117
		<i>Idoxuridinum</i>	3118
H		<i>Iecoris aselli domestici oleum</i>	2906
<i>Halofantrini hydrochloridum</i>	3049	<i>Iecoris aselli oleum A</i>	2910
<i>Haloperidoli decanoas</i>	3051	<i>Iecoris aselli oleum B</i>	2914
<i>Haloperidolum</i>	3050	<i>Ifosfamidum</i>	3119
<i>Halothanum</i>	3053	<i>Imatinibi mesilas</i>	3121
<i>Hamamelidis cortex</i>	1580	<i>Imidaclopridum ad usum veterinarium</i>	3123
<i>Hamamelidis folium</i>	1581	<i>Imipenemum monohydricum</i>	3125
<i>Harpagophyti extractum siccum</i>	1582	<i>Imipramini hydrochloridum</i>	3126
<i>Harpagophyti radix</i>	1582	<i>Immunoglobulinum anti-T lymphocytorum ex animali ad</i> <i>usum humanum</i>	3127
<i>Hedera helix ad praeparationes homoeopathicas</i>	1844	<i>Immunoglobulinum humanum anti-D</i>	3131
<i>Hederae folium</i>	1604	<i>Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum</i> <i>intravenosum</i>	3132
<i>Helianthi annui oleum raffinatum</i>	4348	<i>Immunoglobulinum humanum hepatitis A</i>	3133
<i>Helium</i>	3055	<i>Immunoglobulinum humanum hepatitis B</i>	3134
<i>Heparina massae molecularis minoris</i>	3060	<i>Immunoglobulinum humanum hepatitis B ad usum</i> <i>intravenosum</i>	3134
<i>Heparinum calcicum</i>	3056	<i>Immunoglobulinum humanum morbillicum</i>	3142
<i>Heparinum natricum</i>	3058	<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum</i> <i>intramusculum</i>	3135
<i>Heptaminoli hydrochloridum</i>	3063	<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum</i> <i>intravenosum</i>	3137
<i>Hexamidini diisetionas</i>	3064	<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum</i> <i>subdermicum</i>	3139
<i>Hexetidinum</i>	3065	<i>Immunoglobulinum humanum rabicum</i>	3141
<i>Hexylresorcinolum</i>	3066	<i>Immunoglobulinum humanum rubellae</i>	3143
<i>Hibisci sabdariffae flos</i>	1597	<i>Immunoglobulinum humanum tetanicum</i>	3143
<i>Hippocastani semen</i>	1621	<i>Immunoglobulinum humanum varicellae</i>	3132
<i>Hippocastani seminis extractum siccum normatum</i>	1623	<i>Immunoglobulinum humanum varicellae ad usum</i> <i>intravenosum</i>	3133
<i>Histamini dihydrochloridum</i>	3068	<i>Immunosera ad usum veterinarium</i>	10.2-4881
<i>Histaminum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1845	<i>Immunosera ex animale ad usum humanum</i>	943
<i>Histidini hydrochloridum monohydricum</i>	3070	<i>Immunoserum botulinicum</i>	1267
<i>Histidinum</i>	3069	<i>Immunoserum contra venena viperarum europaearum</i>	1267
<i>Homatropini hydrobromidum</i>	3071	<i>Immunoserum diphthericum</i>	1268
<i>Homatropini methylbromidum</i>	3073	<i>Immunoserum gangraenicum (Clostridium novyi)</i>	1269
<i>Houttuyniae herba</i>	1585	<i>Immunoserum gangraenicum (Clostridium perfringens)</i>	1270
<i>Hyaluronidasum</i>	3074	<i>Immunoserum gangraenicum (Clostridium septicum)</i>	1271
<i>Hydralazini hydrochloridum</i>	3075		
<i>Hydrargyri dichloridum</i>	3432		
<i>Hydrastis canadensis ad praeparationes homoeopathicas</i> ..	1846		
<i>Hydrastis rhizoma</i>	1586		
<i>Hydrochlorothiazidum</i>	3076		
<i>Hydrocodoni hydrogenotartras 2.5-hydricus</i>	3078		
<i>Hydrocortisoni acetas</i>	3083		

<i>Immunoserum gangraenicum mixtum</i>	1272	<i>Josamycinum</i>	3241
<i>Immunoserum tetanicum ad usum humanum</i>	1272	<i>Juniperi aetheroleum</i>	1561
<i>Immunoserum tetanicum ad usum veterinarium</i>	1277	<i>Juniperi galbulus</i>	1560
<i>Indapamidum</i>	3145	K	
<i>Indii (¹¹¹In) chloridi solutio</i>	1314	<i>Kalii acetas</i>	3850
<i>Indii (¹¹¹In) oxini solutio</i>	1325	<i>Kalii bichromas ad praeparationes homoeopathicas</i>	1851
<i>Indii (¹¹¹In) pentetatis solutio iniectionabilis</i>	1315	<i>Kalii bromidum</i>	3852
<i>Indinaviri sulfas</i>	3147	<i>Kalii carbonas</i>	3853
<i>Indometacinum</i>	3149	<i>Kalii chloridum</i>	3853
<i>Infliximabum solutio concentrata</i>	3151	<i>Kalii citras</i>	3854
<i>Inhalanda</i>	1006	<i>Kalii clavulanas</i>	3855
<i>Insulini zinci amorphi suspensio iniectionabilis</i>	3178	<i>Kalii clavulanas dilutus</i>	3857
<i>Insulini zinci cristallini suspensio iniectionabilis</i>	3179	<i>Kalii dihydrogenophosphas</i>	3793
<i>Insulini zinci suspensio iniectionabilis</i>	3179	<i>Kalii hydrogenoaspartas hemihydricus</i>	2034
<i>Insulinum aspartum</i>	3160	<i>Kalii hydrogenocarbonas</i>	3851
<i>Insulinum biphasicum iniectionabile</i>	3162	<i>Kalii hydrogenotartras</i>	3859
<i>Insulinum bovinum</i>	3163	<i>Kalii hydroxidum</i>	3860
<i>Insulinum glarginum</i>	3165	<i>Kalii iodidum</i>	3861
<i>Insulinum humanum</i>	3167	<i>Kalii metabisulfis</i>	3861
<i>Insulinum isophanum biphasicum iniectionabile</i>	3170	<i>Kalii natrii tartras tetrahydricus</i>	3858
<i>Insulinum isophanum iniectionabile</i>	3170	<i>Kalii nitras</i>	3862
<i>Insulinum lisprum</i>	3171	<i>Kalii perchloras</i>	3862
<i>Insulinum porcinum</i>	3173	<i>Kalii permanganas</i>	3863
<i>Insulinum solubile iniectionabile</i>	3178	<i>Kalii sorbas</i>	3864
<i>Interferoni alfa-2 solutio concentrata</i>	3180	<i>Kalii sulfas</i>	3864
<i>Interferoni beta-1a solutio concentrata</i>	3183	<i>Kanamycini monosulfas</i>	3249
<i>Interferoni gamma-1b solutio concentrata</i>	3185	<i>Kanamycini sulfas acidus</i>	3250
<i>int-rac-α-Tocopherolum</i>	4330	<i>Kaolinum ponderosum</i>	3251
<i>int-rac-α-Tocopherylis acetas</i>	4333	<i>Ketamini hydrochloridum</i>	3251
<i>Iobenguani (¹²⁵I) solutio iniectionabilis</i>	1316	<i>Ketoconazolum</i>	3252
<i>Iobenguani (¹³¹I) solutio iniectionabilis ad usum diagnosticum</i>	1317	<i>Ketoprofenum</i>	3254
<i>Iobenguani (¹³¹I) solutio iniectionabilis ad usum therapeuticum</i>	1317	<i>Ketorolacum trometamolium</i>	3256
<i>Iobenguani sulfas ad radiopharmaceutica</i>	1318	<i>Ketotifeni hydrogenofumaras</i>	3257
<i>Iodinati (¹²⁵I) humani albumini solutio iniectionabilis</i>	1281	<i>Kryptonum (^{81m}Kr) ad inhalationem</i>	1320
<i>Iodixanolum</i>	3189	L	
<i>Iodomethylnorcholesteroli (¹³¹I) solutio iniectionabilis</i>	1319	<i>Labetaloli hydrochloridum</i>	3263
<i>Iodum</i>	3189	<i>Lacca</i>	3026
<i>Iohexolum</i>	3192	<i>Lacosamidi compressi</i>	3266
<i>Iopamidolum</i>	3196	<i>Lacosamidi praeparatio ad infusionem</i>	3268
<i>Iopromidum</i>	3199	<i>Lacosamidi solutio peroralis</i>	3269
<i>Iotrolanum</i>	3202	<i>Lacosamidum</i>	3265
<i>Ipecacuanhae extractum fluidum normatum</i>	1590	<i>Lactitolum monohydricum</i>	3272
<i>Ipecacuanhae pulvis normatus</i>	1590	<i>Lactosum</i>	3274
<i>Ipecacuanhae radix</i>	1592	<i>Lactosum monohydricum</i>	3276
<i>Ipecacuanhae tinctura normata</i>	1593	<i>Lactulosum</i>	3277
<i>Ipratropii bromidum</i>	3207	<i>Lactulosum liquidum</i>	3279
<i>Irbesartanum</i>	3208	<i>Lamivudinum</i>	3281
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	10.1 -4699	<i>Lamotriginum</i>	3283
<i>Isatidis radix</i>	1689	<i>Lansoprazolum</i>	3285
<i>Isoconazoli nitras</i>	3213	<i>Lanugo cellulosi absorbens</i>	3675
<i>Isoconazolum</i>	3212	<i>Lanugo gossypii absorbens</i>	2496
<i>Isofluranum</i>	3214	<i>Lauromacrogolum 400</i>	3286
<i>Isoleucinum</i>	3216	<i>Lavandulae aetheroleum</i>	1602
<i>Isomaltum</i>	3217	<i>Lavandulae flos</i>	1600
<i>Isoniazidum</i>	3219	<i>Leflunomidum</i>	3289
<i>Isoprenalini hydrochloridum</i>	10.1 -4702	<i>Leonuri cardiaca herba</i>	1408
<i>Isoprenalini sulfas</i>	3221	<i>Letrozolum</i>	3290
<i>Isopropyli isostearas</i>	3222	<i>Leucinum</i>	3291
<i>Isopropyli myristas</i>	3222	<i>Leuprorelinum</i>	3293
<i>Isopropyli palmitas</i>	3223	<i>Levamisoli hydrochloridum</i>	3294
<i>Isosorbidi dinitras dilutus</i>	10.1 -4703	<i>Levamisolum ad usum veterinarium</i>	3296
<i>Isosorbidi mononitras dilutus</i>	10.1 -4704	<i>Levetiracetamum</i>	3297
<i>Isotretinoinum</i>	3229	<i>Levistici radix</i>	1609
<i>Isosuprini hydrochloridum</i>	3230	<i>Levocabastini hydrochloridum</i>	3299
<i>Isradipinum</i>	3231	<i>Levocarnitinum</i>	10.1 -4709
<i>Itraconazolum</i>	3233	<i>Levodopum</i>	3302
<i>Ivermectinum</i>	3235	<i>Levodropropizinium</i>	3304
J		<i>Levofloxacinum hemihydricum</i>	3305
<i>Josamycini propionas</i>	3243	<i>Levomentholum</i>	3307
		<i>Levomepromazini hydrochloridum</i>	3308

<i>Levomepromazini maleas</i>	3309	<i>Magnesii gluconas</i>	3385
<i>Levomethadoni hydrochloridum</i>	3310	<i>Magnesii glycerophosphas</i>	3386
<i>Levonorgestrelum</i>	10.1-4710	<i>Magnesii hydrogenophosphas trihydricus ad praeparationes homoeopathicas</i>	1852
<i>Levothyroxinum natricum</i>	3315	<i>Magnesii hydroxidum</i>	3386
<i>Lichen islandicus</i>	1603	<i>Magnesii lactas dihydricus</i>	3387
<i>Lidocaini hydrochloridum monohydricum</i>	3318	<i>Magnesii oxidum leve</i>	3388
<i>Lidocainum</i>	3317	<i>Magnesii oxidum ponderosum</i>	3388
<i>Ligustici chuanxiong rhizoma</i>	1605	<i>Magnesii peroxidum</i>	3389
<i>Ligustici radix et rhizoma</i>	1607	<i>Magnesii pidolas</i>	3390
<i>Limonis aetheroleum</i>	1505	<i>Magnesii stearas</i>	3391
<i>Lincomycini hydrochloridum</i>	3320	<i>Magnesii subcarbonas levis</i>	3380
<i>Lini oleum virginale</i>	3321	<i>Magnesii subcarbonas ponderosus</i>	3381
<i>Lini semen</i>	1608	<i>Magnesii sulfas heptahydricus</i>	3394
<i>Liothyroninum natricum</i>	3322	<i>Magnesii trisilicas</i>	3394
<i>Liquiritiae extractum siccum ad saporandum</i>	1731	<i>Magnesium fluoratum ad praeparationes homoeopathicas</i>	10.1-4640
<i>Liquiritiae radix</i>	1732	<i>Magnoliae biondii flos immaturus</i>	1613
<i>Lisinoprilum dihydricum</i>	10.1-4713	<i>Magnoliae officinalis cortex</i>	1615
<i>Lithii carbonas</i>	3327	<i>Magnoliae officinalis flos</i>	1617
<i>Lithii citras</i>	3327	<i>Malathionum</i>	3396
<i>L-Methionini (¹⁴C)methyl solutio iniectionis</i>	1323	<i>Maltitolum</i>	3398
<i>Lobelini hydrochloridum</i>	3328	<i>Maltitolum liquidum</i>	3400
<i>Lomustinum</i>	3329	<i>Maltodextrinum</i>	3401
<i>Loperamidi hydrochloridum</i>	3330	<i>Malvae folium</i>	1635
<i>Loperamidi oxidum monohydricum</i>	3332	<i>Malvae sylvestris flos</i>	1636
<i>Lopinavirum</i>	3333	<i>Mangani gluconas</i>	3401
<i>Loratadinum</i>	3337	<i>Mangani glycerophosphas hydricus</i>	3402
<i>Lorazepamum</i>	3339	<i>Mangani sulfas monohydricus</i>	3403
<i>Losartanum kalicum</i>	3340	<i>Mannitolum</i>	3403
<i>Lovastatinum</i>	3343	<i>Maprotilini hydrochloridum</i>	3405
<i>Lufenuronum ad usum veterinarium</i>	3344	<i>Marbofloxacinum ad usum veterinarium</i>	3407
<i>Lupuli flos</i>	1584	<i>Marrubii herba</i>	1624
<i>Lutetii (¹⁷⁷Lu) solutio ad radio-signandum</i>	1321	<i>Masticabilia gummis medicata</i>	985
<i>Lycii fructus</i>	1610	<i>Mastix</i>	1627
<i>Lycopi herba</i>	1611	<i>Mate folium</i>	1628
<i>Lymecyclinum</i>	3346	<i>Matricariae aetheroleum</i>	1632
<i>Lynestrenolum</i>	3348	<i>Matricariae extractum fluidum</i>	1629
<i>Lysini acetat</i>	3349	<i>Matricariae flos</i>	1630
<i>Lysini hydrochloridum</i>	3350	<i>Maydis amyllum</i>	1951
<i>Lythri herba</i>	1741	<i>Maydis oleum raffinatum</i>	10.1-4719
M			
<i>Macrogol 20 glyceroli monostearas</i>	3371	<i>Mebendazolum</i>	3408
<i>Macrogol 40 sorbitoli heptaoleas</i>	3362	<i>Mebeverini hydrochloridum</i>	3410
<i>Macrogol 6 glyceroli caprylocapras</i>	3369	<i>Meclozini dihydrochloridum</i>	3411
<i>Macrogola</i>	3372	<i>Medroxyprogesteroni acetat</i>	3413
<i>Macrogola massae molecularis magna</i>	3374	<i>Mefloquini hydrochloridum</i>	3416
<i>Macrogolglyceridorum caprylocaprates</i>	3363	<i>Megestrolis acetat</i>	3418
<i>Macrogolglyceridorum laurates</i>	3364	<i>Megluminium</i>	3420
<i>Macrogolglyceridorum linoleates</i>	3366	<i>Mel</i>	3502
<i>Macrogolglyceridorum oleates</i>	3367	<i>Melaleucae aetheroleum</i>	1637
<i>Macrogolglyceridorum stearates</i>	3368	<i>Meldonium dihydricum</i>	3421
<i>Macrogolglyceroli cocoates</i>	3369	<i>Meliloti herba</i>	1638
<i>Macrogolglyceroli hydroxystearas</i>	3370	<i>Melissae folii extractum siccum</i>	1641
<i>Macrogolglyceroli ricinoleas</i>	3371	<i>Melissae folium</i>	1639
<i>Macrogoli 15 hydroxystearas</i>	3355	<i>Meloxicamum</i>	3422
<i>Macrogoli 30 dipolyhydroxystearas</i>	3355	<i>Melphalanum</i>	3424
<i>Macrogoli aether cetostearylicus</i>	3356	<i>Menadionum</i>	3426
<i>Macrogoli aether isotridecylicus</i>	3357	<i>Menthae arvensis aetheroleum partim mentholum depletum</i>	1642
<i>Macrogoli aether laurilicus</i>	3358	<i>Menthae piperitae aetheroleum</i>	1645
<i>Macrogoli aether oleicus</i>	3360	<i>Menthae piperitae folii extractum siccum</i>	1644
<i>Macrogoli aether stearylicus</i>	3360	<i>Menthae piperitae folium</i>	1643
<i>Macrogoli oleas</i>	3361	<i>Mentholum racemicum</i>	3426
<i>Macrogoli stearas</i>	3363	<i>Menyanthis trifoliatae folium</i>	1647
<i>Magaldratum</i>	3375	<i>Mepivacaini hydrochloridum</i>	3427
<i>Magnesii acetat tetrahydricus</i>	3376	<i>Meprobamatum</i>	3429
<i>Magnesii aluminometasilicas</i>	3377	<i>Mepyramini maleas</i>	3430
<i>Magnesii aspartas dihydricus</i>	3378	<i>Mercaptopurinum monohydricum</i>	10.1-4719
<i>Magnesii chloridum 4,5-hydricum</i>	3382	<i>Meropenemum trihydricum</i>	3432
<i>Magnesii chloridum hexahydricum</i>	3382	<i>Mesalazinum</i>	3434
<i>Magnesii citras</i>	3383	<i>Mesnum</i>	3437
<i>Magnesii citras dodecahydricus</i>	3384	<i>Mesterololum</i>	3438
<i>Magnesii citras nonahydricus</i>	3384	<i>Mestranolum</i>	3439

<i>Metacresolum</i>	3440	<i>Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatium et normatum</i>	1655
<i>Metamizolum natricum monohydricum</i>	3442	<i>Myrtilli fructus siccus</i>	1657
<i>Metformini hydrochloridum</i>	10.1 -4720	N	
<i>Methadoni hydrochloridum</i>	3445	<i>Nabumetonum</i>	3551
<i>Methanolum</i>	3448	<i>N-Acetyltryptophanum</i>	1887
<i>Methanum</i>	3446	<i>N-Acetyltyrosinum</i>	1890
<i>Methanum (2 per centum) in nitrogenio intermixtum</i>	3447	<i>Nadololum</i>	3552
<i>Methenaminum</i>	3449	<i>Nadroparinum calcicum</i>	3553
<i>Methioninum</i>	3450	<i>Naftidofuryli hydrogenooxalas</i>	3556
<i>Methotrexatum</i>	3452	<i>Naloxoni hydrochloridum dihydricum</i>	3559
<i>Methylcellulosum</i>	3454	<i>Naltrexoni hydrochloridum</i>	3561
<i>Methyl dopum</i>	3456	<i>Nandroloni decanoas</i>	10.1 -4729
<i>Methyleni chloridum</i>	3463	<i>Naphazolini hydrochloridum</i>	3565
<i>Methylergometrini maleas</i>	3464	<i>Naphazolini nitras</i>	3566
<i>Methylhydroxyethylcellulosum</i>	3466	<i>Naproxenum</i>	3567
<i>Methylis nicotinas</i>	3458	<i>Naproxenum natricum</i>	3569
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	3459	<i>Nasalia</i>	999
<i>Methylis parahydroxybenzoas natricus</i>	3460	<i>Nateglinidum</i>	3571
<i>Methylis salicylas</i>	3462	<i>Natrii acetat trihydricus</i>	4069
<i>Methylphenidati hydrochloridum</i>	3467	<i>Natrii acetatis ([1-¹¹C]) solutio iniectabilis</i>	1329
<i>Methylphenobarbitalum</i>	3468	<i>Natrii alendronas trihydricus</i>	4070
<i>Methylprednisoloni acetat</i>	3472	<i>Natrii alginas</i>	4072
<i>Methylprednisoloni hydrogenosuccinas</i>	3474	<i>Natrii amidotrizoas</i>	4073
<i>Methylprednisolonum</i>	3469	<i>Natrii aminosalicylas dihydricus</i>	4074
<i>Methylrosanilini chloridum</i>	3477	<i>Natrii ascorbas</i>	2026
<i>Methyltestosteronum</i>	3478	<i>Natrii aurothiomalas</i>	4075
<i>Methylthioninii chloridum hydricum</i>	3479	<i>Natrii benzoas</i>	4076
<i>Metixeni hydrochloridum</i>	3480	<i>Natrii bromidum</i>	4078
<i>Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum</i>	3483	<i>Natrii calcii edetas</i>	4079
<i>Metoclopramidum</i>	3481	<i>Natrii calcii pentetas ad radiopharmaceutica</i>	1327
<i>Metolazonum</i>	3485	<i>Natrii caprylas</i>	4080
<i>Metoprololi succinas</i>	3486	<i>Natrii carbonas</i>	4081
<i>Metoprololi tartras</i>	3488	<i>Natrii carbonas decahydricus</i>	4081
<i>Metrifonatam</i>	3489	<i>Natrii carbonas monohydricus</i>	4082
<i>Metronidazoli benzoas</i>	3492	<i>Natrii cetylo- et stearylosulfas</i>	2322
<i>Metronidazolom</i>	3491	<i>Natrii chloridum</i>	4082
<i>Mexiletini hydrochloridum</i>	3493	<i>Natrii chromatis (⁵¹Cr) solutio sterilis</i>	1330
<i>Mianserini hydrochloridum</i>	3495	<i>Natrii citras</i>	4083
<i>Miconazoli nitras</i>	3498	<i>Natrii cromoglicas</i>	4084
<i>Miconazolom</i>	3496	<i>Natrii cyclamas</i>	4085
<i>Midazolamum</i>	3500	<i>Natrii dihydrogenophosphas dihydricus</i>	3793
<i>Milbemycinum oximum ad usum veterinarium</i>	3503	<i>Natrii docusas</i>	2640
<i>Millefolii herba</i>	1401	<i>Natrii fluoridi (¹⁸F) solutio iniectabilis</i>	1331
<i>Minocyclini hydrochloridum dihydricum</i>	3506	<i>Natrii fluoridum</i>	4087
<i>Minoxidilum</i>	3508	<i>Natrii fusidas</i>	4087
<i>Mirtazapinum</i>	3509	<i>Natrii glycerophosphas hydricus</i>	4090
<i>Misoprostolum</i>	3510	<i>Natrii hyaluronas</i>	4091
<i>Mitomycinum</i>	3512	<i>Natrii hydrogenocarbonas</i>	4077
<i>Mitoxantroni hydrochloridum</i>	3514	<i>Natrii hydroxidum</i>	4093
<i>Modafinilum</i>	3515	<i>Natrii iodidi (¹²³I) solutio ad radio-signandum</i>	1334
<i>Molgramostimi solutio concentrata</i>	3517	<i>Natrii iodidi (¹²³I) solutio iniectabilis</i>	1335
<i>Molsidominum</i>	3520	<i>Natrii iodidi (¹³¹I) capsulae ad usum diagnosticum</i>	1336
<i>Mometasoni furoas</i>	10.1 -4722	<i>Natrii iodidi (¹³¹I) capsulae ad usum therapeuticum</i>	1337
<i>Mometasoni furoas monohydricus</i>	3525	<i>Natrii iodidi (¹³¹I) solutio</i>	1339
<i>Montelukastum natricum</i>	3527	<i>Natrii iodidi (¹³¹I) solutio ad radio-signandum</i>	1338
<i>Moranteli hydrogenotartras ad usum veterinarium</i>	3530	<i>Natrii iodidum</i>	4094
<i>Morphini hydrochloridum</i>	3531	<i>Natrii iodohippuras dihydricus ad radiopharmaceutica</i>	1333
<i>Morphini sulfas</i>	3533	<i>Natrii iodohippurati (¹²³I) solutio iniectabilis</i>	1332
<i>Moutan cortex</i>	1680	<i>Natrii iodohippurati (¹³¹I) solutio iniectabilis</i>	1333
<i>Moxidectinum ad usum veterinarium</i>	3534	<i>Natrii lactatis solutio</i>	4094
<i>Moxifloxacini hydrochloridum</i>	3537	<i>Natrii laurilsulfas</i>	4097
<i>Moxonidinum</i>	3540	<i>Natrii lauroylsarcosinas ad usum externum</i>	4097
<i>Mucos ad producta allergenica</i>	3516	<i>Natrii metabisulfis</i>	4099
<i>Mupirocinum</i>	3541	<i>Natrii molybdas dihydricus</i>	4099
<i>Mupirocinum calcicum</i>	3542	<i>Natrii molybdatis (⁹⁹Mo) fissione formati solutio</i>	1340
<i>Musci medicati</i>	987	<i>Natrii nitris</i>	4100
<i>Mycophenolas mofetil</i>	3544	<i>Natrii nitroprussias</i>	4100
<i>Mycophenolatam natricum</i>	3546	<i>Natrii perboras hydricus</i>	4101
<i>myo-Inositolum</i>	3159	<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) acceleratore formati solutio iniectabilis</i>	1344
<i>Myristicae fragrantis aetheroleum</i>	1660		
<i>Myrrha</i>	1652		
<i>Myrrhae tinctura</i>	1653		
<i>Myrtilli fructus recens</i>	1654		

<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) fissionis formati solutio iniectionabilis</i>	1343	<i>Notoginseng radix</i>	1661
<i>Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) sine fissionis formati solutio iniectionabilis</i>	1342	<i>Nystatinum</i>	3635
<i>Natrii phenylbutyras</i>	4102	O	
<i>Natrii phosphatis (³²P) solutio iniectionabilis</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>Octylis 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>Ólanzapini 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 stearyl 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>Omeprazololum</i>	3659
<i>Neomycini sulfas</i>	3575	<i>Omeprazololum magnesticum</i>	3661
<i>Neostigmini bromidum</i>	3577	<i>Omeprazololum 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 ditartas dihydricus</i>	3593	<i>Orthosiphonis folium</i>	1676
<i>Nicotini resinas</i>	3594	<i>Oryzae amyllum</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>Oxfendazololum ad usum veterinarium</i>	10.1 -4735
<i>Nitrendipinum</i>	3608	<i>Oxitropii bromidum</i>	3687
<i>Nitrofuralem</i>	3610	<i>Oxybuprocaini hydrochloridum</i>	3689
<i>Nitrofurantoinum</i>	3611	<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>	3691
<i>Nitrogenii oxidum</i>	2060	<i>Oxycodoni 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>Oxytetracyclinum dihydricum</i>	10.2 -4964
<i>Noradrenalini hydrochloridum</i>	3615	<i>Oxytocini solutio concentrata</i>	3702
<i>Noradrenalini 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>Paracetamololum</i>	3720

<i>Paraffinum liquidum</i>	3722	<i>Piperazini adipas</i>	3816
<i>Paraffinum perliquidum</i>	3723	<i>Piperazini citras</i>	3817
<i>Paraffinum solidum</i>	3723	<i>Piperazinum hydricum</i>	3818
<i>Paraldehydum</i>	3724	<i>Piperis fructus</i>	1710
<i>Parenteralia</i>	1003	<i>Piperis longi fructus</i>	1711
<i>Parnaparinum natricum</i>	3725	<i>Piracetamum</i>	3819
<i>Paroxetini hydrochloridum</i>	3725	<i>Pirenzepini dihydrochloridum monohydricum</i>	3820
<i>Paroxetini hydrochloridum hemihydricum</i>	3728	<i>Piretanidum</i>	3822
<i>Passiflorae herba</i>	1687	<i>Pirfenidonum</i>	3823
<i>Passiflorae herbae extractum siccum</i>	1688	<i>Piroxicamum</i>	3824
<i>Pefloxacin mesilas dihydricus</i>	3730	<i>Piscis oleum omega-3 acidis abundans</i>	3833
<i>Pelargonii radix</i>	1691	<i>Pisi amyllum</i>	1952
<i>Pemetrexedum dinatricum heptahydricum</i>	3732	<i>Pivampicillinum</i>	3825
<i>Penbutololi sulfas</i>	3734	<i>Pivmecillinami hydrochloridum</i>	3827
<i>Penicillaminum</i>	3735	<i>Plantae ad ptisanam</i>	949
<i>Pentaerythrilyli tetranitras dilutus</i>	3737	<i>Plantae medicinales</i>	935
<i>Pentamidini diisetionas</i>	3739	<i>Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas</i>	1808
<i>Pentazocini hydrochloridum</i>	3740	<i>Plantae medicinales praeparatae</i>	950
<i>Pentazocini lactas</i>	3741	<i>Plantaginis lanceolatae folium</i>	1706
<i>Pentazocinum</i>	3740	<i>Plantaginis ovatae semen</i>	1594
<i>Pentobarbitalum</i>	3742	<i>Plantaginis ovatae seminis tegumentum</i>	1594
<i>Pentobarbitalum natricum</i>	3743	<i>Plantarum medicinalium extracta</i>	936
<i>Pentoxifyllinum</i>	10.1 -4741	<i>Plasma humanum ad separationem</i>	3831
<i>Pentoxyverini hydrogenocitras</i>	3747	<i>Plasma humanum coagmentatum conditumque ad</i> <i>exstinguendum virum</i>	3828
<i>Pepsini pulvis</i>	3748	<i>Platycondonis radix</i>	1708
<i>Pergolidi mesilas</i>	3749	<i>Podophyllotoxinum</i>	3832
<i>Permethrinum 25:75</i>	3754	<i>Pollines ad producta allergenica</i>	3836
<i>Perphenazinum</i>	3757	<i>Poloxamera</i>	3837
<i>Persicariae tinctoriae folium</i>	1736	<i>Polyacrylatis dispersio 30 per centum</i>	3842
<i>Pethidini hydrochloridum</i>	3758	<i>Poly(alcohol vinylicus)</i>	3843
<i>Petroleum ad praeparationes homoeopathicas</i>	1855	<i>Polygalae radix</i>	1713
<i>Pharmaceutica</i>	951	<i>Polygoni avicularis herba</i>	1735
<i>Phenazonum</i>	3760	<i>Polygoni cuspidati rhizoma et radix</i>	1715
<i>Pheniramin maleas</i>	3761	<i>Polygoni multiflori radix</i>	1717
<i>Phenobarbitalum</i>	3762	<i>Polygoni orientalis fructus</i>	1718
<i>Phenobarbitalum natricum</i>	3763	<i>Polymyxini B sulfas</i>	3844
<i>Phenolphthaleinum</i>	3765	<i>Polyoxypropyleni aether stearylicus</i>	3845
<i>Phenolsulfonphthaleinum</i>	3766	<i>Polysorbatum 20</i>	3846
<i>Phenolum</i>	3765	<i>Polysorbatum 40</i>	3847
<i>Phenoxyethanolum</i>	3767	<i>Polysorbatum 60</i>	3848
<i>Phenoxyethylpenicillinum</i>	10.2 -4969	<i>Polysorbatum 80</i>	3849
<i>Phenoxyethylpenicillinum kalicum</i>	10.2 -4970	<i>Poly(vinylis acetat)</i>	3839
<i>Phentolamini mesilas</i>	3772	<i>Poly(vinylis acetat) dispersio 30 per centum</i>	3840
<i>Phenylalaninum</i>	3773	<i>Poria</i>	1719
<i>Phenylbutazonum</i>	3774	<i>Povidonum</i>	3865
<i>Phenylephrini hydrochloridum</i>	3777	<i>Povidonum iodinatum</i>	3868
<i>Phenylephrinum</i>	3776	<i>Praeadmixta ad alimenta medicata ad usum veterinarium</i> ..	989
<i>Phenylhydrargyri acetat</i>	3779	<i>Praecursores chimici ad radiopharmaceutica</i>	949
<i>Phenylhydrargyri boras</i>	3779	<i>Praeparationes ad irrigationem</i>	1012
<i>Phenylhydrargyri nitras</i>	3780	<i>Praeparationes buccales</i>	991
<i>Phenylpropanolamini hydrochloridum</i>	10.1 -4746	<i>Praeparationes celeres ad ptisanam</i>	950
<i>Phenytinum</i>	3782	<i>Praeparationes homoeopathicae</i>	1807
<i>Phenytinum natricum</i>	3783	<i>Praeparationes insulini iniectabiles</i>	10.1 -4697
<i>Phloroglucinolum</i>	3785	<i>Praeparationes intramammariae ad usum veterinarium</i>	994
<i>Phloroglucinolum dihydricum</i>	3787	<i>Praeparationes intraruminales</i>	1020
<i>Pholcodinum monohydricum</i>	3789	<i>Praeparationes intra-uterinae ad usum veterinarium</i>	995
<i>Phospholipida ex ovo ad iniectabile</i>	3795	<i>Praeparationes liquidae ad usum dermicum</i>	997
<i>Phospholipida ex soia ad iniectabile</i>	3797	<i>Praeparationes liquidae peroraliae</i>	997
<i>Phthalylsulfathiazolum</i>	3800	<i>Praeparationes liquidae veterinariae ad usum dermicum</i> ..	1018
<i>Physostigmini salicylas</i>	2742	<i>Praeparationes molles ad usum dermicum</i>	1014
<i>Phytomenadionum racemicum</i>	10.2 -4972	<i>Praeparationes molles veterinariae peroraliae</i>	1019
<i>Phytosterolum</i>	3802	<i>Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu</i>	1006
<i>Picotamidum monohydricum</i>	3803	<i>Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum</i>	3869
<i>Pilocarpini hydrochloridum</i>	3804	<i>Prasugreli hydrochloridum</i>	3871
<i>Pilocarpini nitras</i>	3805	<i>Pravastatinum natricum</i>	3872
<i>Pimobendanum ad usum veterinarium</i>	3807	<i>Prazepamum</i>	3874
<i>Pimozidum</i>	3808	<i>Praziquantelum</i>	3875
<i>Pindololum</i>	3809	<i>Prazosini hydrochloridum</i>	10.1 -4747
<i>Pini pumilionis aetheroleum</i>	1699	<i>Prednicarbatum</i>	10.1 -4749
<i>Pini sylvestris aetheroleum</i>	1700	<i>Prednisoloni acetat</i>	3881
<i>Pioglitazoni hydrochloridum</i>	3810	<i>Prednisoloni natrii phosphas</i>	3883
<i>Piperacillinum</i>	3813	<i>Prednisoloni pivalas</i>	3884
<i>Piperacillinum natricum</i>	3814		

<i>Prednisolonum</i>	3879	<i>Raltegraviri compressi</i>	3962
<i>Prednisonum</i>	3885	<i>Raltegraviri compressi masticabiles</i>	3961
<i>Pregabalinum</i>	3888	<i>Raltegravirum kalicum</i>	3959
<i>Prilocaini hydrochloridum</i>	3891	<i>Ramiprilum</i>	3964
<i>Prilocainum</i>	3889	<i>Ranitidini hydrochloridum</i>	3966
<i>Primaquini diphosphas</i>	10.1 -4750	<i>Rapae oleum raffinatum</i>	2480
<i>Primidonum</i>	3894	<i>Ratanhiae radix</i>	1730
<i>Primulae radix</i>	1722	<i>Ratanhiae tinctura</i>	1731
<i>Probenecidum</i>	3895	<i>Rectalia</i>	1012
<i>Procainamidi hydrochloridum</i>	3896	<i>Regorafenibum monohydricum</i>	3968
<i>Procaini hydrochloridum</i>	3897	<i>Rehmanniae radix</i>	10.1 -4629
<i>Prochlorperazini maleas</i>	3898	<i>Remifentanili hydrochloridum</i>	3970
<i>Producta ab arte ADN recombinandorum</i>	929	<i>Repaglinidum</i>	3973
<i>Producta ab fermentatione</i>	962	<i>Reserpinum</i>	3974
<i>Producta allergenica</i>	958	<i>Resorcinolum</i>	3975
<i>Producta biotherapeutica viva ad usum humanum</i>	960	<i>Rhamni purshianae cortex</i>	1494
<i>Producta cum possibili transmissione vectorium</i> <i>enkephalopathiarum spongiformium animalium</i>	962	<i>Rhamni purshianae extractum siccum normatum</i>	1496
<i>Progesteronum</i>	3899	<i>Rhei radix</i>	1738
<i>Proguanili hydrochloridum</i>	3901	<i>Rhenii sulfidi colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio</i> <i>iniectabilis</i>	1367
<i>Prolinum</i>	3903	<i>Ribavirinum</i>	3976
<i>Promazini hydrochloridum</i>	3904	<i>Ribis nigri folium</i>	1497
<i>Promethazini hydrochloridum</i>	3905	<i>Riboflavini natrii phosphas</i>	3979
<i>Propacetamoli hydrochloridum</i>	3906	<i>Riboflavinum</i>	3977
<i>Propafenoni hydrochloridum</i>	3908	<i>Ricini oleum hydrogenatum</i>	10.1 -4758
<i>Propanolum</i>	3909	<i>Ricini oleum raffinatum</i>	3982
<i>Propanthelini bromidum</i>	3911	<i>Ricini oleum virginale</i>	3983
<i>Propofolum</i>	3912	<i>Rifabutinum</i>	3984
<i>Propranololi hydrochloridum</i>	3914	<i>Rifampicinum</i>	3985
<i>Propylenglycoli dicaprylocapras</i>	3917	<i>Rifamycinum natricum</i>	3986
<i>Propylenglycoli dilauras</i>	3917	<i>Rifaximinum</i>	3988
<i>Propylenglycoli monolauras</i>	3918	<i>Rilménidini dihydrogenophosphas</i>	3990
<i>Propylenglycoli monopalmitostearas</i>	3920	<i>Risperidonum</i>	3992
<i>Propylenglycolum</i>	3916	<i>Ritonavirum</i>	3994
<i>Propylis gallas</i>	3915	<i>Rivastigmini hydrogenotartras</i>	3999
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	3920	<i>Rivastigminum</i>	3998
<i>Propylis parahydroxybenzoas natricus</i>	3922	<i>Rizatriptani benzoas</i>	4001
<i>Propylthiouracilum</i>	3923	<i>Rocuronii bromidum</i>	4003
<i>Propyphenazonum</i>	3924	<i>Ropiniroli hydrochloridum</i>	4005
<i>Protamini sulfas</i>	3925	<i>Ropivacaini hydrochloridum monohydricum</i>	4006
<i>Prothrombinum multiplex humanum</i>	2480	<i>Rosae pseudo-fructus</i>	1520
<i>Protirelinum</i>	3927	<i>Rosmarini aetheroleum</i>	1740
<i>Proxiphyllinum</i>	3928	<i>Rosmarini folium</i>	1739
<i>Prunellae spica</i>	1478	<i>Rosuvastatini compressi</i>	10.1 -4762
<i>Pruni africanae cortex</i>	1723	<i>Rosuvastatinum calcicum</i>	10.1 -4759
<i>Pseudoephedrini hydrochloridum</i>	3929	<i>Rotigotinum</i>	4010
<i>Psyllii semen</i>	1724	<i>Roxithromycinum</i>	4012
<i>Puerariae lobatae radix</i>	1724	<i>RRR-α-Tocopherolum</i>	4329
<i>Puerariae thomsonii radix</i>	1726	<i>RRR-α-Tocopherylis acetas</i>	4331
<i>Pullulanum</i>	3930	<i>RRR-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas</i>	4337
<i>Pulveres ad usum dermicum</i>	989	<i>Rubi idaei folium</i>	10.1 -4624
<i>Pulveres perorales</i>	988	<i>Rupatadini fumaras</i>	4015
<i>Pyranteli embonas</i>	10.1 -4752	<i>Rusci rhizoma</i>	1693
<i>Pyrazinamidum</i>	3932	<i>Rutosidum trihydricum</i>	4016
<i>Pyridostigmini bromidum</i>	3933		
<i>Pyridoxini hydrochloridum</i>	3934	S	
<i>Pyrimethaminum</i>	10.1 -4753	<i>Sabalis serrulatae extractum</i>	1682
<i>Pyrrolidonum</i>	3937	<i>Sabalis serrulatae fructus</i>	1685
		<i>Sacchari monopalmitas</i>	4026
Q		<i>Sacchari sphaerae</i>	4155
<i>Quercus cortex</i>	1504	<i>Sacchari stearas</i>	4027
<i>Quetiapini fumaras</i>	3941	<i>Saccharinum</i>	4021
<i>Quillajae cortex</i>	1469	<i>Saccharinum natricum</i>	4022
<i>Quinapрили hydrochloridum</i>	3943	<i>Saccharum</i>	4023
		<i>Saccharum liquidum</i>	4024
R		<i>Salbutamoli sulfas</i>	4031
<i>Rabeprazolum natricum</i>	3953	<i>Salbutamololum</i>	4029
<i>Rabeprazolum natricum hydricum</i>	10.1 -4757	<i>Salicis cortex</i>	1751
<i>Racecadotrilum</i>	3956	<i>Salicis corticis extractum siccum</i>	1753
<i>Raclopridi (¹⁴C)methoxy) solutio iniectabilis</i>	1328	<i>Salmeteroli xinafoas</i>	4035
<i>Radiopharmaceutica</i>	954	<i>Salmonis domesticus oleum</i>	4038
<i>Raloxifeni hydrochloridum</i>	3958	<i>Salviae lavandulifoliae aetheroleum</i>	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 deshydricum</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>veterinarium</i>	4153
<i>Sambuci flos</i>	1780	<i>Spicae aetheroleum</i>	1440
<i>Sanguisorbae radix</i>	1744	<i>Spiramycinum</i>	4156
<i>Saquinaviri mesilas</i>	4036	<i>Spirapriili hydrochloridum monohydricum</i>	4158
<i>Schisandrae chinensis fructus</i>	1754	<i>Spiranolactonum</i>	4160
<i>Scopolamini butylbromidum</i>	4043	<i>Squalanum</i>	10.1 -4767
<i>Scopolamini hydrobromidum</i>	4042	<i>Squalenum</i>	4164
<i>Scopolaminum</i>	4040	<i>Stanni colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis</i>	1350
<i>Scutellariae baicalensis radix</i>	1755	<i>Stanni pyrophosphatis et technetii (^{99m}Tc) solutio</i> <i>iniectabilis</i>	1362
<i>Selamectinum ad usum veterinarium</i>	4045	<i>Stannosi chloridum dihydricum</i>	2367
<i>Selegilini hydrochloridum</i>	4046	<i>Stanozololum</i>	4165
<i>Selenii disulfidum</i>	4048	<i>Stavudinum</i>	4166
<i>Selenium ad praeparationes homoeopathicas</i>	1856	<i>Stephaniae tetrandrae radix</i>	1776
<i>Semecarpus anacardium ad praeparationes</i> <i>homoeopathicas</i>	1831	<i>Stramonii folium</i>	1777
<i>Sennae folii extractum siccum normatum</i>	1760	<i>Stramonii pulvis normatus</i>	1778
<i>Sennae foliolium</i>	10.1 -4630	<i>Streptokinasi solutio concentrata</i>	4171
<i>Sennae fructus</i>	10.1 -4632	<i>Streptomycini sulfas</i>	4173
<i>Sennae fructus angustifoliae</i>	1758	<i>Strontii (⁸⁹Sr) chloridi solutio iniectabilis</i>	1347
<i>Serinum</i>	4048	<i>Strychnos ignatii ad praeparationes homoeopathicas</i>	1849
<i>Serpylli herba</i>	1761	<i>Strychnos nux-vomica ad praeparationes homoeopathicas</i> ..	1852
<i>Serratulae coronatae herba</i>	1763	<i>Styli</i>	980
<i>Sertaconazoli nitras</i>	4050	<i>Sucralfatum</i>	4174
<i>Sertralini hydrochloridum</i>	4051	<i>Sucralosum</i>	4175
<i>Serum bovinum</i>	4053	<i>Sufentanili citras</i>	4179
<i>Sesami oleum raffinatum</i>	4055	<i>Sufentanilum</i>	4177
<i>Sevofluranum</i>	4057	<i>Sulbactamum natricum</i>	4180
<i>Sildenafilii citras</i>	4058	<i>Sulfacetamidum natricum</i>	4182
<i>Silica ad usum dentalem</i>	4062	<i>Sulfadiazinum</i>	4183
<i>Silica colloidalis anhydrica</i>	4060	<i>Sulfadimethoxinum</i>	4185
<i>Silica colloidalis hydrica</i>	4061	<i>Sulfadimethoxinum natricum ad usum veterinarium</i>	4186
<i>Silica hydrophobica colloidalis</i>	4061	<i>Sulfadimidinum</i>	4187
<i>Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum</i> ..	1501	<i>Sulfadoxinum</i>	4189
<i>Silybi mariani fructus</i>	1499	<i>Sulfafurazolum</i>	4190
<i>Simeticonum</i>	4063	<i>Sulfaguanidinum</i>	4191
<i>Simvastatinum</i>	4064	<i>Sulfamerazinum</i>	4192
<i>Sinomenii caulis</i>	1764	<i>Sulfamethizolum</i>	10.1 -4768
<i>Sitagliptini compressi</i>	4068	<i>Sulfamethoxazolium</i>	4193
<i>Sitagliptini phosphas monohydricus</i>	4067	<i>Sulfamethoxyipyridazinum ad usum veterinarium</i>	4195
<i>Soiae oleum hydrogenatum</i>	4114	<i>Sulfanilamidum</i>	4196
<i>Soiae oleum raffinatum</i>	4114	<i>Sulfasalazinum</i>	4196
<i>Solani amylum</i>	1953	<i>Sulfathiazolum</i>	4200
<i>Solidaginis herba</i>	1766	<i>Sulfinpyrazonum</i>	4201
<i>Solidaginis virgaureae herba</i>	1767	<i>Sulfobutylbetadexum natricum</i>	4202
<i>Solifenacini succinas</i>	4115	<i>Sulfur ad praeparationes homoeopathicas</i>	1859
<i>Solutiones ad conservationem partium corporis</i>	4123	<i>Sulfur ad usum externum</i>	4150
<i>Solutiones ad haemocolaturam haemodiolaturamque</i>	4129	<i>Sulfuris colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis</i> ...	1365
<i>Solutiones ad haemodialysem</i>	4126	<i>Sulindacum</i>	4206
<i>Solutiones ad peritonealem dialysem</i>	4124	<i>Sulpiridum</i>	4207
<i>Solutiones anticoagulantes et sanguinem humanum</i> <i>conservantes</i>	4117	<i>Sultamicillini tosilas dihydricus</i>	4211
<i>Solutiones concentratae ad haemocolaturam</i> <i>haemodiolaturamque</i>	4121	<i>Sultamicillinum</i>	4209
<i>Somatostatinum</i>	4131	<i>Sumatriptani succinas</i>	4213
<i>Somatropini solutio concentrata</i>	4137	<i>Suxamethonii chloridum</i>	4215
<i>Somatropini solutio iniectabilis</i>	4139	<i>Suxibuzonum</i>	4216
<i>Somatropinum</i>	4132		
<i>Somatropinum iniectabile</i>	4134	T	
<i>Sophorae flavescens radix</i>	1771	<i>Tacalcitolium monohydricum</i>	4221
<i>Sophorae japonicae flos</i>	1772	<i>Tacrolimusum monohydricum</i>	4222
<i>Sophorae japonicae flos immaturus</i>	1769	<i>Tadalafilum</i>	4225
<i>Sorbitani lauras</i>	4141	<i>Talcum</i>	4227
<i>Sorbitani oleas</i>	4141	<i>Tamoxifeni citras</i>	4229
<i>Sorbitani palmitas</i>	4142	<i>Tamponae medicatae</i>	1020
<i>Sorbitani sesquioleas</i>	4143	<i>Tamsulosini hydrochloridum</i>	4231
<i>Sorbitani stearas</i>	4143	<i>Tanacetii parthenii herba</i>	1484
<i>Sorbitani trioleas</i>	4144	<i>Tanninum</i>	4233
<i>Sorbitolum</i>	4145	<i>Tapentadoli hydrochloridum</i>	4233
<i>Sorbitolum liquidum cristallisabile</i>	4146	<i>Taraxaci officinalis herba cum radice</i>	1701

<i>Taraxaci officinalis radix</i>	1702	<i>Tiliae flos</i>	1789
<i>Technetii (^{99m}Tc) bicisati solutio iniectionabilis</i>	1350	<i>Tilidini hydrochloridum hemihydricum</i>	4316
<i>Technetii (^{99m}Tc) et etifenini solutio iniectionabilis</i>	1351	<i>Timololi maleas</i>	4318
<i>Technetii (^{99m}Tc) exametazimi solutio iniectionabilis</i>	1353	<i>Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas</i>	1809
<i>Technetii (^{99m}Tc) gluconatis solutio iniectionabilis</i>	1354	<i>Tinidazolium</i>	4320
<i>Technetii (^{99m}Tc) humani albumini solutio iniectionabilis</i>	1348	<i>Tinzaparinum natricum</i>	4321
<i>Technetii (^{99m}Tc) macrosalbi suspensio iniectionabilis</i>	1355	<i>Tioconazolium</i>	4322
<i>Technetii (^{99m}Tc) mebifenini solutio iniectionabilis</i>	10.1 -4615	<i>Tiotropii bromidum monohydricum</i>	4323
<i>Technetii (^{99m}Tc) medronati solutio iniectionabilis</i>	1357	<i>Titanii dioxidum</i>	4324
<i>Technetii (^{99m}Tc) mertiatidi solutio iniectionabilis</i>	1358	<i>Tizanidini hydrochloridum</i>	4326
<i>Technetii (^{99m}Tc) microsphaerarum suspensio iniectionabilis</i> ..	1359	<i>Tobramycinum</i>	4327
<i>Technetii (^{99m}Tc) oxidronati solutio iniectionabilis</i>	1360	<i>α-Tocopherylis acetatis pulvis</i>	4334
<i>Technetii (^{99m}Tc) pentetatis solutio iniectionabilis</i>	1361	<i>Tolbutamidum</i>	4339
<i>Technetii (^{99m}Tc) sestamibi solutio iniectionabilis</i>	1364	<i>Tolnaftatum</i>	4342
<i>Technetii (^{99m}Tc) succimeri solutio iniectionabilis</i>	1366	<i>Tolterodini tartras</i>	4343
<i>Teicoplaninum</i>	4236	<i>Topiramatum</i>	4345
<i>Telmisartanum</i>	4238	<i>Torasemidum</i>	4346
<i>Temazepamum</i>	4240	<i>Tormentillae rhizoma</i>	1790
<i>Temozolomidum</i>	4242	<i>Tormentillae tinctura</i>	1790
<i>Tenoxicamum</i>	4243	<i>Tosylchloramidum natricum</i>	4348
<i>Terazosini hydrochloridum dihydricum</i>	4245	<i>Toxinum botulinicum A ad iniectionabile</i>	4349
<i>Terbinafini hydrochloridum</i>	4247	<i>Toxinum botulinicum B ad iniectionabile</i>	4350
<i>Terbutalini sulfas</i>	4248	<i>Tragacantha</i>	1572
<i>Terconazolium</i>	4250	<i>Tramadoli hydrochloridum</i>	4352
<i>Terebinthinae aetheroleum</i>	1783	<i>Tramazolini hydrochloridum monohydricum</i>	4354
<i>Terfenadinum</i>	4251	<i>Trandolaprilum</i>	4355
<i>Teriparatidum</i>	4253	<i>Trapidilum</i>	4357
<i>Terlipressinum</i>	4255	<i>Trehalosum dihydricum</i>	4358
<i>Terpinum monohydricum</i>	4257	<i>Tretinoinum</i>	4360
<i>tert-Butylamini perindoprilum</i>	10.1 -4743	<i>Triacetinum</i>	4361
<i>Testosteroni decanoas</i>	4260	<i>Triamcinoloni acetonidum</i>	4363
<i>Testosteroni enantas</i>	4262	<i>Triamcinoloni hexacetonidum</i>	4365
<i>Testosteroni isocaproas</i>	4264	<i>Triamcinolonum</i>	4362
<i>Testosteroni propionas</i>	4265	<i>Triamterenum</i>	4366
<i>Testosteronum</i>	10.1 -4773	<i>Tribenosidum</i>	4367
<i>Tetracaini hydrochloridum</i>	4267	<i>Tributylis acetylcitras</i>	4369
<i>Tetracainum</i>	4266	<i>Tricalcii phosphas</i>	3794
<i>Tetracosactidum</i>	4269	<i>Triclabendazolium ad usum veterinarium</i>	4371
<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>	4271	<i>Triethylis citras</i>	4372
<i>Tetracyclinum</i>	4270	<i>Trifluoperazini hydrochloridum</i>	4373
<i>Tetra-O-acetylmannosi triflas ad radiopharmaceutica</i>	1368	<i>Triflusalum</i>	4374
<i>Tetrazepamum</i>	4273	<i>Triglycerida media</i>	4375
<i>Tetryzolini hydrochloridum</i>	4274	<i>Triglyceroli diisostearas</i>	4376
<i>Thallosi (²⁰¹Tl) chloridi solutio iniectionabilis</i>	1369	<i>Trigonellae foenugraeci semen</i>	1552
<i>Theobromatis oleum</i>	2188	<i>Trihexyphenidyli hydrochloridum</i>	4376
<i>Theobrominum</i>	4275	<i>Trimebutini maleas</i>	4377
<i>Theophyllinum</i>	4276	<i>Trimetazidini dihydrochloridum</i>	4379
<i>Theophyllinum et ethylenediaminum</i>	4277	<i>Trimethadionum</i>	4380
<i>Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum</i>	4279	<i>Trimethoprimum</i>	4381
<i>Theophyllinum monohydricum</i>	4280	<i>Trimipramini maleas</i>	4383
<i>Thiamazolium</i>	4281	<i>Tri-n-butylis phosphas</i>	4370
<i>Thiamini hydrochloridum</i>	4283	<i>Tritici aestivi oleum raffinatum</i>	2981
<i>Thiamini nitras</i>	4284	<i>Tritici aestivi oleum virginale</i>	2981
<i>Thiamphenicolum</i>	4286	<i>Tritici amyllum</i>	1950
<i>Thiocolchicosidum ex ethanolo cristallisatum</i>	4287	<i>Trolaminum</i>	4385
<i>Thiocolchicosidum hydricum</i>	10.1 -4774	<i>Trometamolium</i>	4387
<i>Thiomersalum</i>	4292	<i>Tropicamidum</i>	4387
<i>Thiopentalum natricum et natrii carbonas</i>	4293	<i>Tropisetroni hydrochloridum</i>	4389
<i>Thioridazini hydrochloridum</i>	4296	<i>Trospii chloridum</i>	4391
<i>Thioridazinum</i>	4295	<i>Troxerutinum</i>	4392
<i>Threoninum</i>	4298	<i>Trypsinum</i>	4393
<i>Thymi herba</i>	1786	<i>Tryptophanum</i>	4394
<i>Thymi typo thymolo aetheroleum</i>	1788	<i>Tuberculi aviarii derivatum proteinosum purificatum</i>	4397
<i>Thymolum</i>	4299	<i>Tuberculi bovini derivatum proteinosum purificatum</i>	4398
<i>Tiabendazolium</i>	4300	<i>Tuberculi derivatum proteinosum purificatum ad usum humanum</i>	4399
<i>Tiamulini hydrogenofumaras ad usum veterinarium</i>	4301	<i>Tuberculinum pristinum ad usum humanum</i>	4401
<i>Tiamulinum ad usum veterinarium</i>	4303	<i>Tylosini phosphas ad usum veterinarium</i>	4402
<i>Tianeptinum natricum</i>	4306	<i>Tylosini phosphatis solutio ad usum veterinarium</i>	4407
<i>Tiapridi hydrochloridum</i>	4307	<i>Tylosini tartras ad usum veterinarium</i>	4416
<i>Tibolonium</i>	4310	<i>Tylosinum ad usum veterinarium</i>	4411
<i>Ticarcillinum natricum</i>	4311	<i>Typhae pollis</i>	1626
<i>Ticlopidini hydrochloridum</i>	4313	<i>Tyrosinum</i>	4421
<i>Tigecyclinum</i>	4315		

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 hepatitis B (ADNr) adsorbatum	1057
Ubidecarenonum	4427	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et poliomyelitis inactivatum adsorbatum	1058
Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis	1791	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et poliomyelitis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum	1060
Ureum	4429	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, hepatitis B (ADNr), poliomyelitis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum	1052
Urofollitropinum	4429	Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, poliomyelitis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum	1062
Urokinasum	4431	Vaccinum encephalitis ixodibus advectae inactivatum	1095
Urtica dioica ad praeparationes homoeopathicas	1860	Vaccinum encephalomyelitis infectivae aviariae vivum	10.2-4949
Urticae folium	1678	Vaccinum erysipelatis suillae inactivatum	1205
Urticae radix	1679	Vaccinum febris flavae vivum	10.2-4895
Uvae ursi folium	1483	Vaccinum febris typhoidis	1121
V		Vaccinum febris typhoidis polysaccharidicum	1122
Vaccina ad usum humanum	966	Vaccinum febris typhoidis vivum perorale (stirpis Ty 21a) ..	1123
Vaccina ad usum veterinarium	10.2-4884	Vaccinum furunculosis inactivatum ad salmonidas cum adiuvatione oleosa ad iniectionem	1206
Vaccinum actinobacillosidis inactivatum ad suem	1158	Vaccinum haemophili stirpi b et meningococcale classis C coniugatum	1094
Vaccinum adenovirosidis caninae vivum	10.2-4923	Vaccinum haemophili stirpis b coniugatum	1029
Vaccinum adenovirus caninae inactivatum	1159	Vaccinum hepatitis A inactivatum adsorbatum	1039
Vaccinum anaemiae infectivae pulli vivum	10.2-4933	Vaccinum hepatitis A inactivatum adsorbatum et febris typhoidis polysaccharidicum	1041
Vaccinum anthracis adsorbatum ab colato culturarum ad usum humanum	1038	Vaccinum hepatitis A inactivatum et hepatitis B (ADNr) adsorbatum	1042
Vaccinum anthracis vivum ad usum veterinarium	1263	Vaccinum hepatitis A inactivatum virosomale	1043
Vaccinum aphtharum epizooticarum inactivatum ad ruminantes	1161	Vaccinum hepatitis B (ADNr)	1046
Vaccinum Bordetellae bronchisepticae vivum ad canem	1213	Vaccinum hepatitis viralis anatis stirpis I vivum	10.2-4950
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae inactivatum	10.2-4901	Vaccinum herpesvirus equini inactivatum	1198
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae vivum	10.2-4914	Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli coronaviro illatae	10.2-4911
Vaccinum brucellosis (Brucella melitensis stirps Rev. 1) vivum ad usum veterinarium	1216	Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli rotaviro illatae	10.2-4912
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae inactivatum ..	10.2-4902	Vaccinum influenzae equinae inactivatum	1163
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae vivum	10.2-4916	Vaccinum influenzae inactivatum ad suem	1165
Vaccinum calicivirose felinae inactivatum	1153	Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis corticisque antigeniis praeparatum	1081
Vaccinum calicivirose felinae vivum	10.2-4918	Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis virisque integris praeparatum	1087
Vaccinum chlamydiosidis felinae inactivatum	1154	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum	1080
Vaccinum cholerae aviariae inactivatum	1203	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum virosomale	1084
Vaccinum cholerae perorale inactivatum	1028	Vaccinum influenzae inactivatum ex viris integris praeparatum	1086
Vaccinum Clostridii botulini ad usum veterinarium	1143	Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum	1090
Vaccinum Clostridii chauvoei ad usum veterinarium	1143	Vaccinum influenzae vivum pernasale	10.2-4893
Vaccinum Clostridii novyi B ad usum veterinarium	1144	Vaccinum laryngotracheitidis infectivae aviariae vivum	10.2-4924
Vaccinum Clostridii perfringentis ad usum veterinarium ..	1146	Vaccinum leptospirosis bovinae inactivatum	1167
Vaccinum Clostridii septici ad usum veterinarium	1148	Vaccinum leptospirosis caninae inactivatum	1169
Vaccinum coccidiosidis vivum ad pullum	10.2-4920	Vaccinum leucosis felinae inactivatum	1170
Vaccinum colibacillosis fetus a partu recentis inactivatum ad ruminantes	1156	Vaccinum mannheimiae bovinae inactivatum	1177
Vaccinum colibacillosis fetus a partu recentis inactivatum ad suem	1155	Vaccinum mannheimiae inactivatum ad ovem	1178
Vaccinum diarrhoeae viralis bovinae inactivatum	1160	Vaccinum meningococcale classis C coniugatum	1031
Vaccinum diphtheriae adsorbatum	1048	Vaccinum meningococcale classium A, C, W135 et Y coniugatum	1097
Vaccinum diphtheriae, antigeniis minutum, adsorbatum ..	1049	Vaccinum meningococcale polysaccharidicum	1099
Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum	1050	Vaccinum morbi Aujeszkyi ad suem inactivatum	10.2-4904
Vaccinum diphtheriae et tetani, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum	1051	Vaccinum morbi Aujeszkyi vivum ad suem ad usum parenteralem	10.2-4926
Vaccinum diphtheriae, tetani et hepatitis B (ADNr) adsorbatum	1073		
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 poliomyelitis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum	1075		
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis ex cellulis integris et poliomyelitis inactivatum adsorbatum	1065		
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis ex cellulis integris, poliomyelitis inactivatum et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum	1067		

<i>Vaccinum morbi Carrei vivum ad canem</i>	10.2-4928	<i>Vaccinum variolae vivum</i>	1130
<i>Vaccinum morbi Carrei vivum ad mustelidas</i>	10.2-4929	<i>Vaccinum vibriosidis aquae frigidae inactivatum ad salmonidas</i>	1195
<i>Vaccinum morbi haemorrhagici cuniculi inactivatum</i>	10.2-4907	<i>Vaccinum vibriosidis inactivatum ad salmonidas</i>	1197
<i>Vaccinum morbi Marek vivum</i>	10.2-4930	<i>Vaccinum viri parainfluenzae bovini vivum</i>	10.2-4952
<i>Vaccinum morbi oris rubri inactivatum ad Onchorhynchum mykisssem</i>	1175	<i>Vaccinum viri syncytialis meatus spiritus bovini vivum</i>	10.2-4954
<i>Vaccinum morbi partus diminutionis MCMLXXVI inactivatum ad pullum</i>	10.2-4905	<i>Vaccinum zonae vivum</i>	1136
<i>Vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum</i>	1115	<i>Vaginalia</i>	1016
<i>Vaccinum morbillorum, parotitidis, rubellae et varicellae vivum</i>	1116	<i>Valacicloviri hydrochloridum</i>	4437
<i>Vaccinum morbillorum vivum</i>	1117	<i>Valacicloviri hydrochloridum hydricum</i>	4440
<i>Vaccinum Mycoplasmatis galliseptici inactivatum</i>	1199	<i>Valerianae extractum aquosum siccum</i>	1792
<i>Vaccinum myxomatosisis vivum ad cuniculum</i>	10.2-4932	<i>Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum</i>	1793
<i>Vaccinum necrosis pancreaticae infectivae inactivatum ad salmonidas cum adjuvante oleosa ad iniectionem</i>	1207	<i>Valerianae radix</i>	1794
<i>Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae inactivatum</i> ..	1180	<i>Valerianae radix minutata</i>	1796
<i>Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae vivum</i> ..	10.2-4935	<i>Valerianae tinctura</i>	1797
<i>Vaccinum papillomaviri humani (ADNr)</i>	1076	<i>Valinum</i>	4442
<i>Vaccinum parainfluenzae viri canini vivum</i>	10.2-4953	<i>Valnemulini hydrochloridum ad usum veterinarium</i>	4444
<i>Vaccinum paramyxoviris 3 aviarii inactivatum ad meleagrem</i>	10.2-4913	<i>Valsartanum</i>	4447
<i>Vaccinum parotitidis vivum</i>	1135	<i>Vancomycini hydrochloridum</i>	4448
<i>Vaccinum parvovirus caninae inactivatum</i>	1181	<i>Vanillinum</i>	4452
<i>Vaccinum parvovirus caninae vivum</i>	10.2-4936	<i>Vardenafili hydrochloridum trihydricum</i>	4453
<i>Vaccinum parvovirus inactivatum ad suem</i>	10.2-4908	<i>Vaselinum album</i>	4454
<i>Vaccinum pasteurellae inactivatum ad ovem</i>	1184	<i>Vaselinum flavum</i>	4455
<i>Vaccinum pertussis ex cellulis integris adsorbatum</i>	1033	<i>Vecuronii bromidum</i>	4456
<i>Vaccinum pertussis sine cellulis copurificatum adsorbatum</i>	1035	<i>Vedapofenum ad usum veterinarium</i>	4457
<i>Vaccinum pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum</i>	1036	<i>Venlafaxini hydrochloridum</i>	4459
<i>Vaccinum pestis anatis vivum</i>	10.2-4938	<i>Verapamili hydrochloridum</i>	4461
<i>Vaccinum pestis classicae suillae vivum ex cellulis</i>	10.2-4939	<i>Verbasci flos</i>	1474
<i>Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum</i>	1100	<i>Verbenae citriodora folium</i>	1799
<i>Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum coniugatum adsorbatum</i>	1102	<i>Verbenae herba</i>	1800
<i>Vaccinum pneumoniae enzooticae suillae inactivatum</i>	1185	<i>Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi</i> ..	1810
<i>Vaccinum poliomyelitis inactivatum</i>	1104	<i>Vigabatrinum</i>	4463
<i>Vaccinum poliomyelitis perorale</i>	1107	<i>Vinblastini sulfas</i>	4464
<i>Vaccinum pseudopestis aviariae inactivatum</i>	10.2-4909	<i>Vincaminum</i>	4465
<i>Vaccinum pseudopestis aviariae vivum</i>	10.2-4940	<i>Vincristini sulfas</i>	4466
<i>Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum</i>	1112	<i>Vindesini sulfas</i>	4468
<i>Vaccinum rabiei inactivatum ad usum veterinarium</i>	1209	<i>Vinorelbini tartras</i>	4470
<i>Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem et nyctereutem</i>	10.2-4955	<i>Vinopocetinum</i>	4472
<i>Vaccinum rhinitidis atrophicantis ingravescantis suillae inactivatum</i>	1188	<i>Violae herba cum flore</i>	1691
<i>Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinae inactivatum</i>	1191	<i>Vitamine A synthetici densati pulvis</i>	4476
<i>Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinae vivum</i>	10.2-4942	<i>Vitaminum A</i>	4473
<i>Vaccinum rhinotracheitidis infectivae vivum ad meleagrem</i>	10.2-4944	<i>Vitaminum A syntheticum densatum oleosum</i>	4475
<i>Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae inactivatum</i>	1192	<i>Vitaminum A syntheticum, solubilisatum densatum in aqua dispergibile</i>	4477
<i>Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae vivum</i>	10.2-4945	<i>Voriconazolium</i>	4479
<i>Vaccinum rotaviri vivum perorale</i>	1138	W	
<i>Vaccinum rubellae vivum</i>	1119	<i>Warfarinum natricum</i>	4483
<i>Vaccinum Salmonellae Enteritidis inactivatum ad pullum</i>	1193	<i>Warfarinum natricum clathratum</i>	4484
<i>Vaccinum Salmonellae Enteritidis vivum perorale ad pullum</i>	1258	X	
<i>Vaccinum Salmonellae Typhimurium inactivatum ad pullum</i>	1194	<i>Xanthani gummi</i>	3027
<i>Vaccinum Salmonellae Typhimurium vivum perorale ad pullum</i>	1261	<i>Xenoni (¹³³Xe) solutio iniectabilis</i>	1370
<i>Vaccinum tenosynovitis viralis aviariae vivum</i>	10.2-4946	<i>Xylazini hydrochloridum ad usum veterinarium</i>	4489
<i>Vaccinum tetani ad usum veterinarium</i>	1211	<i>Xylitolium</i>	4490
<i>Vaccinum tetani adsorbatum</i>	1120	<i>Xylometazolini hydrochloridum</i>	10.1-4783
<i>Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum</i>	1026	<i>Xylosum</i>	4493
<i>Vaccinum varicellae vivum</i>	1125	Y	
<i>Vaccinum variolae gallinae vivum</i>	10.2-4947	<i>Yohimbini hydrochloridum</i>	4497
		<i>Yttrii (⁹⁰Y) chloridi solutio ad radio-signandum</i>	1370
		Z	
		<i>Zanamivirum hydricum</i>	10.1-4787
		<i>Zanthoxyli bungeani pericarpium</i>	1802
		<i>Zidovudinum</i>	4502
		<i>Zinci acetat dihydricus</i>	4505
		<i>Zinci acexamas</i>	4506
		<i>Zinci chloridum</i>	4507
		<i>Zinci gluconas</i>	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		

