

## Arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain

---

<i>Type</i>	Texte réglementaire
<i>Nature</i>	Arrêté ministériel
<i>Date du texte</i>	3 mars 2003
<i>Publication</i>	<a href="#">Journal de Monaco du 14 mars 2003</a> <sup>[1 p.23]</sup>
<i>Thématiques</i>	Santé publique - Général ; Produits et services ; Protection du marché

---

Lien vers le document : <https://legimonaco.mc/tnc/arrete-ministeriel/2003/03-03-2003-165@2019.12.14>

**LEGIMONACO**

[www.legimonaco.mc](http://www.legimonaco.mc)

## Table des matières

Section I - Dispositions générales .....	3
Section II - De l'autorisation de mise sur le marché .....	3
Section III - De l'expérimentation des médicaments .....	9
Section IV - Notice et étiquetage des médicaments .....	11
Section V - Des médicaments soumis à prescription restreinte .....	14
Section VI - De l'enregistrement des médicaments homéopathiques .....	16
Section VII - Des spécialités génériques .....	18
Section VIII - De l'autorisation temporaire d'utilisation .....	19
Annexe I - Liste des colorants autorisés dans les médicaments en application de l'article premier du présent arrêté .....	21
Annexe II - Normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmaceutiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain en application de l'article 27 du présent arrêté et à l'article 20 de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale .....	21
Annexe III - Bonnes pratiques de laboratoire .....	22
Annexe IV - Bonnes pratiques cliniques .....	22
Annexe V - Modèle de pictogramme prévu à l'article 33 du présent arrêté .....	22
Notes .....	23
Liens .....	23

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Vu l'ordonnance n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques ;

## Section I - Dispositions générales

### Article 1er

I. - Toute spécialité pharmaceutique, tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché dans les conditions définies par le présent arrêté.

Seules les matières figurant sur la liste établie en annexe 1 du présent arrêté peuvent être utilisées pour la coloration des médicaments à usage humain. Elles doivent répondre aux critères généraux et spécifiques de pureté en vigueur sur le territoire de l'autorité compétente désignée par l'ordonnance n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.

II. - La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune. Lorsqu'un médicament est présenté sous plusieurs formes pharmaceutiques ou plusieurs dosages, ceux-ci et, le cas échéant, les mentions « nourrissons », « enfants », ou « adultes », doivent figurer dans la dénomination.

Au sens du présent arrêté, est considéré comme :

- dénomination commune : la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la formule de la pharmacopée européenne ou française ou, à défaut, la dénomination commune usuelle ;
- dosage du médicament : la teneur en principe actif exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation ;
- conditionnement primaire : le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ;
- conditionnement extérieur : l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire ;
- étiquetage : les mentions portées sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire ;
- notice : le document accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur.

## Section II - De l'autorisation de mise sur le marché

### Article 2

La demande d'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 12 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée, accompagnée du versement du droit afférent, à l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.

Elle comporte :

- a) le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et, lorsque celui-ci ne fabrique pas la spécialité pharmaceutique, le nom et l'adresse du fabricant ;
- b) la dénomination spéciale du médicament qui doit être conforme aux dispositions de l'article premier du présent arrêté ;
- c) la composition intégrale du médicament soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume, énoncée en termes usuels pour le produit concerné à l'exclusion des formules chimiques brutes avec recours à la dénomination commune internationale des composants chaque fois que celle-ci a été recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

La demande est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit défini aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Sans préjudice de l'application de la législation relative aux marques de fabrique, de commerce et de service, le nom de fantaisie mentionné au *b)* ci-dessus doit être choisi de manière à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et à ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés de la spécialité.

### Article 3

Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un générateur visé à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, elle doit en outre comporter :

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

### Article 4

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comporte les renseignements suivants :

- a)* la dénomination de la spécialité ;
- b)* la forme pharmaceutique ;
- c)* la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
- d)* le nom ou la raison sociale et le domicile ou siège social du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;
- e)* la nature du récipient ;
- f)* les conditions de délivrance au public ;
- g)* la durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois ;
- h)* les précautions particulières de conservation ;
- i)* les incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;
- j)* les propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, les éléments de pharmacocinétique ;
- k)* les indications thérapeutiques ;
- l)* les effets indésirables (fréquence et gravité) ;
- m)* les mises en garde spéciales ;
- n)* les contre-indications ;
- o)* les précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières ; s'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient ;
- p)* les effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ;
- q)* les interactions médicamenteuses et autres ;
- r)* la posologie et le mode d'administration ;
- s)* les surdosages : symptômes, conduite d'urgence, antidotes ;
- t)* les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ;
- u)* la date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

### Article 5

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, outre les renseignements mentionnés à l'article 4, le résumé des caractéristiques doit comporter :

- a)* une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;
- b)* des instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de sa qualité et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

## Article 6

À la demande prévue à l'article 2 du présent arrêté, doit être joint un dossier comprenant :

- a) la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, y compris, notamment, la formule complète de préparation et toutes les indications utiles sur le récipient ;
- b) la description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que, si nécessaire, celle des techniques de contrôle en cours de fabrication et l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques ;
- c) les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, telles qu'elles sont définies par le présent arrêté ;
- d) le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice ;
- e) la copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des dispositions relatives aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques fixés par arrêté ministériel, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;
- f) le cas échéant, l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour cette spécialité pharmaceutique soit dans un État membre de l'Union européenne, soit dans un pays tiers.

## Article 7

Les comptes rendus des expertises analytiques comprennent :

- a) le protocole détaillé de la technique utilisée par le fabricant ;
- b) les résultats obtenus par l'expert et les limites extrêmes d'acceptation ;
- c) l'interprétation de ces résultats ;
- d) la description des essais de stabilité ayant permis de déterminer la durée proposée de conservation.

## Article 8

Les comptes rendus des experts pharmacologues et toxicologues indiquent les méthodes utilisées et comportent une évaluation de la toxicité et de l'activité pharmacologique du médicament sur l'animal afin de permettre à l'expert clinicien d'entreprendre des expertises sur l'homme avec toutes les garanties nécessaires.

## Article 9

Les comptes rendus des expertises cliniques comprennent le relevé de chaque observation et les conclusions de l'expert relatives notamment :

- a) aux indications et à l'effet thérapeutique ;
- b) à l'innocuité dans les conditions normales d'emploi ;
- c) à l'évaluation de l'efficacité du dosage ;
- d) aux contre-indications et aux effets secondaires ;
- e) aux conditions normales et particulières de prescription, de délivrance et d'emploi.

## Article 10

Par dérogation aux dispositions des articles 2 et 6 du présent arrêté :

- a) lorsque la demande porte sur une modification d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain, ci-après dénommée « l'autorité compétente », peut dispenser le demandeur de produire certaines des indications ou justifications requises aux articles 2 et 6 du présent arrêté s'il apparaît que celles-ci sont manifestement sans objet ;
- b) lorsque la demande concerne une spécialité correspondant à une préparation figurant à la pharmacopée, le demandeur peut être dispensé des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;
- c) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer :

- 1) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la présente demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale ;
- 2) soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue, ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité ;
- 3) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée depuis au moins dix ans et commercialisée.

Cependant, dans le cas où la spécialité pharmaceutique est destinée à un usage thérapeutique différent ou doit être administrée par des voies différentes ou sous un dosage différent par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques appropriés doivent être fournis.

#### **Article 11**

En ce qui concerne une spécialité nouvelle renfermant des composants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque composant individuel.

#### **Article 12**

Pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, compte tenu de la spécificité de ce médicament, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer, par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée dans l'État de l'autorité compétente, que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toute garantie d'innocuité.

#### **Article 13**

Lorsqu'il est fait référence à la littérature scientifique publiée, des experts doivent justifier le recours à cette documentation bibliographique et démontrer qu'elle satisfait aux exigences des protocoles arrêtés en application de l'article 27 du présent arrêté compte tenu notamment de la forme pharmaceutique et des constituants de l'excipient.

#### **Article 14**

Lorsqu'il est fait référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée dans l'État de l'autorité compétente des experts doivent justifier, sur la base de la documentation fournie :

- a) le caractère homéopathique des souches utilisées et leur utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée ;
- b) l'innocuité du médicament homéopathique, notamment au regard du degré de dilution de chacun de ses composants ;
- c) la voie d'administration, pour les médicaments homéopathiques injectables.

#### **Article 15**

Une spécialité est considérée comme étant essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

#### **Article 16**

Lors de l'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente peut prendre les mesures suivantes :

- a) faire procéder à toute enquête relative à la fabrication du médicament ;
- b) consulter les experts agréés qui ont été choisis par les fabricants pour participer à la constitution du dossier de demande d'autorisation ;
- c) recueillir l'avis d'experts désignés par lui ;
- d) désigner les rapporteurs qui s'assurent de la régularité des demandes par rapport aux dispositions législatives et réglementaires relatives à l'exercice de la pharmacie ;
- e) exiger du demandeur qu'il complète son dossier, notamment en ce qui concerne les comptes rendus des essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques ;

- f) contrôler le médicament, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes.

### **Article 17**

L'autorisation de mise sur le marché indique, le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories suivantes :

- a) médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur l'une des listes définies à l'article 54 de l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié ;
- b) médicament soumis à prescription spéciale du fait de son classement comme stupéfiant ou de l'application des dispositions des articles 58-1 ou 68-1 de l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 susvisé ;
- c) médicament soumis à prescription restreinte en application des dispositions de l'article 39 du présent arrêté.

Elle fixe, le cas échéant, les restrictions de publicité auprès du public prévues à l'article 21 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

### **Article 18**

L'autorisation de mise sur le marché est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit défini aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Avant de prendre sa décision, l'autorité compétente peut ordonner toute mesure d'instruction qu'elle juge nécessaire.

L'autorité compétente se prononce dans un délai de cent vingt jours à compter de la date de présentation du dossier complet.

À titre exceptionnel, ce délai peut être prorogé une fois de quatre-vingt-dix jours.

Lorsque l'autorité compétente a recours à la faculté ouverte par le e) de l'article 16, les délais fixés aux alinéas 3 et 4 du présent article sont suspendus jusqu'à ce que les informations requises aient été fournies.

### **Article 19**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, après la délivrance de l'autorisation, modifier les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle mentionnées aux a) et b) de l'article 6, en fonction des progrès scientifiques et techniques et soumettre les projets de ces modifications à l'autorité compétente.

À défaut de réponse de cette dernière dans un délai de deux mois, ces modifications sont réputées approuvées.

### **Article 20**

L'autorité compétente ou la Direction de l'action sanitaire et sociale peut exiger des entreprises exploitant certains médicaments immunologiques mentionnés au 6° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain la transmission d'une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien responsable.

### **Article 20-1**

*Créé par l'arrêté ministériel n° 2006-307 du 28 juin 2006*

Pour les médicaments dérivés du sang, l'autorité compétente peut soumettre à son contrôle, lors de l'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché, des échantillons soit du produit en vrac et du produit fini, soit de l'un d'eux seulement.

Dans l'intérêt de la santé publique, l'autorité compétente peut exiger qu'une entreprise exploitant un médicament dérivé du sang soumette à son contrôle des échantillons de chaque lot soit du produit en vrac et du produit fini, soit de l'un des deux seulement, avant la mise en circulation de ce lot. L'autorité compétente doit effectuer ce contrôle dans un délai de soixante jours à compter de la réception des échantillons.

Ces contrôles ne peuvent être exigés dans le cas d'un lot provenant d'un État membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque l'autorité compétente de cet État a déjà contrôlé ce lot et l'a déclaré conforme aux spécifications approuvées.

Le Ministre d'État peut, sur proposition du directeur de l'Action sanitaire et sociale, exiger par arrêté ministériel que les entreprises exploitant un médicament dérivé du sang soumettent à l'autorité compétente une copie de tous les comptes rendus des contrôles signés par le pharmacien responsable.

### **Article 21**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre à l'autorité compétente tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice, autre que la modification du résumé des caractéristiques du produit prévu aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Si l'autorité compétente ne s'est pas prononcée dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de présentation de la demande, le demandeur peut mettre en œuvre ladite modification.

## Article 22

L'autorisation de mise sur le marché est refusée :

- a) si la documentation et les renseignements fournis à l'appui de la demande ne satisfont pas aux prescriptions de la présente section, et en particulier, à celles des articles 2 à 11 et 33 du présent arrêté ;
- b) si la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi ;
- c) si l'intérêt thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur ;
- d) si la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- e) si les moyens à mettre en œuvre pour appliquer la méthode de fabrication et les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série.

La demande d'autorisation ne peut être rejetée qu'après que le demandeur a été invité à fournir toutes justifications. La décision de rejet doit être motivée et doit mentionner les voies et délais de recours qui lui sont applicables.

## Article 23

L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée de cinq années. Elle est renouvelable sur demande du titulaire présentée au plus tard quatre-vingt-dix jours avant la date d'expiration, accompagnée du versement du droit afférent.

Elle n'est renouvelée que si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché atteste qu'à sa connaissance aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation.

L'autorisation n'est pas renouvelée si l'effet thérapeutique fait défaut.

Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation est considérée comme renouvelée à cette date.

## Article 24

Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est subordonné à une autorisation préalable de l'autorité compétente.

La demande comporte les mentions prévues à l'article 2 du présent arrêté. Elle est accompagnée d'un dossier comprenant :

- a) une copie, certifiée conforme par le titulaire, de l'autorisation de mise sur le marché ;
- b) l'accord dudit titulaire sur le transfert de l'autorisation de mise sur le marché ;
- c) la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;
- d) l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'autorisation de mise sur le marché et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle ;
- e) les comptes rendus des contrôles, effectués par le demandeur dans le respect desdites méthodes ;
- f) la formule de préparation avec, notamment, toutes indications utiles sur le réceptif ;
- g) la contenance des nouveaux modèles destinés à la vente ;
- h) le projet de nouvel étiquetage et, si elle est prévue, de la notice ;
- i) la copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrée, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des dispositions relatives aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques fixées par arrêté ministériel ou, le cas échéant, la copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision.

Dans les cas de fusion ou d'apport partiel d'actifs, les sociétés intéressées peuvent déposer une demande de transfert des autorisations de mise sur le marché avant que la fusion ou l'apport ne soit définitivement réalisé. Elles fournissent, à l'appui de leur demande, le protocole d'accord de principe concernant la fusion ou l'apport. Le transfert est accordé sous la condition suspensive de la réalisation définitive de la fusion ou de l'apport partiel d'actifs qui doit être notifiée à l'autorité compétente.

En cas de silence de l'autorité compétente, le transfert est réputé autorisé à l'expiration d'un délai de deux mois.

## Article 25

Par décision motivée de l'autorité compétente, l'autorisation de mise sur le marché peut être suspendue, pour une période ne pouvant excéder un an, ou retirée. La décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses explications.

La suspension ou le retrait intervient lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou encore que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée :

a) lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont erronés, que les conditions prévues au présent arrêté ne sont pas ou ne sont plus remplies ou que les contrôles n'ont pas été effectués ;

b) lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions du présent arrêté.

Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait mentionnés ci-dessus ne peuvent intervenir qu'après communication des griefs au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, dans le cas prévu au b), que si celui-ci, mis en demeure de régulariser la situation du médicament ou du produit, n'a pas donné suite à cette mise en demeure dans le délai fixé dans cette dernière.

Toute décision de suspension ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché fait l'objet des mesures de publicité que le ministre d'État jugera nécessaire d'ordonner.

Lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée, le titulaire doit prendre toutes dispositions utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité. Si ces dispositions n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le directeur de l'action sanitaire et sociale prend toutes mesures appropriées.

Indépendamment des décisions de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, la délivrance d'une spécialité pharmaceutique peut être interdite. Cette interdiction peut être limitée aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

## Article 26

En dehors des cas prévus aux articles 6 à 24 de l'arrêté ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques, les pharmaciens inspecteurs peuvent procéder à des prélèvements de spécialités pharmaceutiques pour s'assurer de leur conformité à la formule déclarée.

Les échantillons prélevés, destinés à des analyses par un laboratoire désigné par le Directeur de l'action sanitaire et sociale, sont rassemblés dans des sachets munis d'une étiquette précisant les nom et numéro du lot de fabrication de la spécialité, la date du prélèvement, son motif et le nom de l'inspecteur qui l'a effectué.

Ces prélèvements ne donnent lieu à aucun paiement à la charge de l'État.

## Section III - De l'expérimentation des médicaments

### Article 27

L'expérimentation des médicaments, visée au 8° de l'article 16 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, s'entend des recherches, essais ou expérimentations. ci-après dénommés « essais » auxquels il est procédé, soit en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, soit après la délivrance de cette dernière.

Les essais, sans préjudice de l'application des dispositions de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, sont réalisés dans les conditions fixées à la présente section.

Les protocoles déterminant les normes et les méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments sont définies en annexe II du présent arrêté.

Les expérimentations doivent être exécutées en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont définis en annexes III et IV du présent arrêté.

### Article 28

Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques sont dénommées « expérimentateurs ».

Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques sont dénommés « investigateurs ».

Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience applicables aux experts mentionnés à l'article 29 du présent arrêté.

## Article 29

Les experts visés dans l'annexe II du présent arrêté fixant les normes et protocoles applicables aux essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doivent disposer des qualifications et de l'expérience suivantes :

- 1) pour l'expert pharmaceutique : une qualification en pharmacie attestée par un diplôme d'État ou d'université de pharmacien, ou, pour les médicaments issus de la biotechnologie, une qualification particulière attestée par un diplôme d'État ou d'université, et une expérience pratique suffisante soit dans la recherche et le développement, soit dans la fabrication, soit dans les contrôles physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques des médicaments ;
- 2) pour l'expert toxicologue : une qualification de toxicologie générale ou spécialisée attestée par un diplôme d'État ou d'université et une expérience pratique suffisante ;
- 3) pour l'expert pharmacologue : une qualification générale ou spécialisée attestée par un diplôme d'État ou d'université et d'une expérience pratique suffisante ;
- 4) pour l'expert clinicien : une qualification attestée par un diplôme d'État ou d'université de médecin et d'une expérience pratique clinique ou statistique suffisante.

Ils doivent disposer des moyens propres à l'accomplissement des travaux d'expertise, présenter les garanties d'honorabilité nécessaires et n'avoir aucun intérêt financier direct ou indirect, même par personne interposée, dans la commercialisation des médicaments faisant l'objet de leurs expertises.

## Article 30

Sous réserve des dispositions de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, les expérimentateurs, les investigateurs et toute personne appelée à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment, la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'à l'autorité compétente et à la Direction de l'action sanitaire et sociale.

Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'expérimentateur ou de l'investigateur et du promoteur.

## Article 31

Tout essai donne lieu à un rapport par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai.

Ce rapport, daté et signé, rappelle :

- a) l'identité des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expériences et fonctions ;
- b) les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
- c) pour le médicament soumis à l'essai :

- sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;
- sa forme pharmaceutique ;
- sa composition qualitative et quantitative en utilisant les dénominations communes internationales, lorsqu'elles existent, ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
- son ou ses numéros de lot ;
- sa date de péremption ;

- d) pour le médicament de référence :

- sa dénomination spéciale ou scientifique ;
- sa forme pharmaceutique ;
- sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
- son ou ses numéros de lot ;
- sa date de péremption ;

- e) pour le placebo :

- sa forme pharmaceutique ;

- sa composition ;
- son ou ses numéros de lot ;
- sa date de péremption.

### Article 32

Les médicaments ou produits soumis à l'essai, les éventuels médicaments de référence ou produits de référence, les placebos, doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par arrêté ministériel.

## Section IV - Notice et étiquetage des médicaments

### Article 33

*Modifié par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018*

Sans préjudice des mentions exigées par d'autres dispositions législatives et réglementaires, l'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire d'un médicament ou produit mentionné à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doit porter les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :

- a) le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes ; les modalités de l'inscription du nom et du dosage en braille selon les recommandations de l'autorité compétente mentionnée à l'article premier de l'Ordonnance Souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003, modifiée, susvisée ;
- b) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;
- c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;
- d) la liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ;
- e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- f) la mention : « Ne pas laisser à la portée des enfants » ;
- g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament ;
- h) le numéro du lot de fabrication ;
- i) la date de péremption en clair ;
- j) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;
- k) les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place ;
- l) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;
- m) la mention : « Médicament autorisé n° ... » suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;
- n) pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique ;
- o) (*o abrogé*) ;
- p) (*p abrogé*) ;
- q) le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;
- r) pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article 12 du présent arrêté, la mention « médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans » suivie de l'indication thérapeutique.

Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

Lorsque le médicament a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, mentionnés au p) de l'article 4, son conditionnement extérieur doit comporter un pictogramme dont le modèle figure en annexe V du présent arrêté.

Lorsqu'un médicament ou un produit a des effets tératogènes ou foetotoxiques mentionnés dans son résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé, après avis de l'autorité compétente mentionnée à l'article premier de l'Ordonnance Souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003, modifiée, susvisée.

Les mentions prévues au présent article doivent être rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

### **Article 33-1**

*Créé à compter du 9 février 2019 par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018 ; remplacé par l'arrêté ministériel n° 2019-950 du 14 novembre 2019*

1) L'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire des médicaments soumis à prescription obligatoire, sauf exceptions décrites aux 2ème et 3ème alinéas, porte des dispositifs de sécurité consistant en un identifiant unique et un dispositif antieffraction.

2) L'identifiant unique permet aux personnes dont l'activité est la distribution en gros de médicaments ou la dispensation au détail de médicaments :

- a) de vérifier l'authenticité du médicament ;
- b) d'identifier les boîtes individuelles de médicament.

3) Le dispositif antieffraction permet de vérifier l'intégrité du conditionnement extérieur du médicament.

Toutefois, certains médicaments soumis à prescription obligatoire sont exonérés de l'identifiant unique décrit au chiffre 2, en raison de leur présence sur la liste établie à l'annexe I du Règlement délégué (UE) n° 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

Les médicaments non soumis à prescription obligatoire ne sont pas dotés de cet identifiant unique à moins que, par exception, ils figurent sur la liste établie à l'annexe II dudit Règlement, après qu'un risque de falsification a été identifié.

### **Article 33-2**

*Créé à compter du 9 février 2018 par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018 ; modifié par l'arrêté ministériel n° 2019-950 du 14 novembre 2019*

Tous les médicaments sont dotés du dispositif antieffraction mentionné à l'article 33-1. Toutefois, ce dispositif n'est pas obligatoire pour les médicaments présents sur la liste établie à l'annexe I du Règlement délégué (UE) n° 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015, susmentionné.

### **Article 33-3**

*Créé à compter du 9 février 2018 par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018*

Les dispositifs de sécurité ne peuvent être remplacés que par des dispositifs de sécurité équivalents afin de vérifier l'authenticité, d'identifier et d'apporter la preuve de manipulation illicite du médicament. Ce remplacement est effectué sans ouvrir le conditionnement primaire et dans le respect des bonnes pratiques mentionnées à l'article 8 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002, susvisée.

Les dispositifs de sécurité sont considérés comme équivalents si :

- 1) ils répondent aux exigences fixées dans le Règlement délégué (UE) n° 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015, susmentionné ;
- 2) ils permettent de vérifier l'authenticité et d'identifier les médicaments, avec la même efficacité, et d'apporter la preuve de la manipulation illicite des médicaments.

### **Article 34**

*Modifié par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018*

Par dérogation aux dispositions de l'article 33, lorsque les médicaments ou produits sont contenus dans un conditionnement extérieur conforme aux prescriptions dudit article, les conditionnements primaires sous forme de blister doivent porter au moins les indications suivantes :

- a) le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes ;
- b) le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ;
- c) le numéro du lot de fabrication ;

d) la date de péremption.

### Article 35

*Modifié par l'arrêté ministériel n° 2018-1087 du 21 novembre 2018*

Les ampoules ou autres petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article 33 peuvent ne porter que les indications suivantes :

- a) le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes ;
- b) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- c) la date de péremption ;
- d) le numéro du lot de fabrication ;
- e) le contenu en poids, en volume ou en unités.

### Article 36

Pour les médicaments contenant des radionucléides, outre les mentions prévues à l'article 33, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et indiquer, s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité pour une heure et date données ainsi que le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

L'étiquetage du conditionnement primaire doit comporter les renseignements suivants :

- a) le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
- b) l'identification du lot et la date de péremption ;
- c) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;
- d) le symbole international de la radioactivité ;
- e) la quantité totale ou unitaire de la radioactivité.

### Article 37

La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions indiquées à l'article 38 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou primaire.

La notice doit être rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles. Elle peut en outre être rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

### Article 38

La notice doit être établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit.

Elle doit comporter, dans l'ordre, les indications suivantes :

1) Pour l'identification du médicament ou du produit :

- a) la dénomination du médicament ou du produit, suivie de la dénomination commune lorsqu'il ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie ;
- b) la composition qualitative complète en principes actifs et excipients ainsi que la composition quantitative en principes actifs en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou produit ;
- c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament ou produit ;
- d) la classe pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité ;
- e) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou produit, le nom et l'adresse du fabricant.

2) Les indications thérapeutiques ;

3) L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales.

Cette énumération doit :

- a) tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;
  - b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;
  - c) comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou produit.
- 4) Les instructions nécessaires pour un bon usage, en particulier :
- a) la posologie ;
  - b) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration ;
  - c) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré et, le cas échéant, selon la nature du produit ;
  - d) la durée du traitement ;
  - e) la conduite à tenir en cas de surdosage ;
  - f) la conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise ;
  - g) la mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage.
- 5) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir, ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.
- 6) Un renvoi à la date de péremption figurant sur le conditionnement extérieur, avec :
- a) une mise en garde contre tout dépassement de cette date ;
  - b) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;
  - c) s'il y a lieu, une mise en garde en cas de signes visibles de détérioration.

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

Pour les préparations radiopharmaceutiques, la notice doit en outre mentionner les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du produit et les précautions spéciales pour l'élimination du conditionnement et de ses contenus non utilisés.

La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

## **Section V - Des médicaments soumis à prescription restreinte**

### **Article 39**

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament peut classer celui-ci dans une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte suivantes :

- a) médicament réservé à l'usage hospitalier ;
- b) médicament à prescription initiale hospitalière ;
- c) médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### **Article 40**

I. - Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier a les effets suivants :

- 1) La prescription du médicament est réservée :
  - à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme exerçant dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse à domicile ;
  - ou, dans les établissements publics de santé, à tout autre prescripteur agissant sous la responsabilité du chef de service.
- 2) La délivrance du médicament est réservée aux pharmacies à usage intérieur.

II. - Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription et à la délivrance du médicament sont justifiées par ses caractéristiques pharmacologiques, par son degré d'innovation ou par des motifs de santé publique.

La prescription par un médecin exerçant au sein d'un service de dialyse à domicile et la délivrance aux malades qui y sont traités ne sont autorisées que si l'autorisation de mise sur le marché les prévoit expressément.

#### **Article 41**

Le classement dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière a pour effet de réserver la prescription initiale du médicament :

- à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme exerçant dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse à domicile ;
- ou, dans les établissements publics de santé, à tout autre prescripteur agissant sous la responsabilité du chef de service. Ce classement ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la nécessité d'effectuer dans des établissements disposant de moyens adaptés le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé. La prescription initiale par un médecin exerçant au sein d'un service de dialyse à domicile n'est autorisée que si l'autorisation de mise sur le marché le prévoit expressément. Lorsque les caractéristiques du médicament le justifient, l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut fixer le délai au terme duquel un nouveau diagnostic doit être effectué dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse mentionnés au premier alinéa du présent article. Au terme de ce délai, l'ordonnance initiale devient caduque.

#### **Article 42**

Le classement dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement a pour effet de subordonner la prescription du médicament à des examens périodiques devant être subis par le patient. Ce classement ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi.

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation mentionne la nature et la périodicité des examens que le médecin doit prescrire, ainsi que, le cas échéant, les conditions dans lesquelles le traitement peut, compte tenu des résultats de ces examens, être conduit. L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut prévoir que le prescripteur doit mentionner, sur l'ordonnance, que les examens prévus par cette autorisation ont été effectués et que les conditions prévues par cette même autorisation pour conduire le traitement sont respectées.

#### **Article 43**

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut en outre :

1) Réserver la prescription d'un médicament mentionné à l'article 40 ou la prescription initiale d'un médicament mentionné à l'article 41 du présent arrêté :

- aux prescripteurs exerçant dans certains services spécialisés des établissements de santé publics ou privés ;
- aux prescripteurs autorisés à exercer certaines spécialités dans les conditions prévues par leurs statuts ;
- aux prescripteurs auxquels ont été reconnues certaines qualifications, conformément à l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;
- aux prescripteurs titulaires de certains diplômes d'études spécialisées complémentaires.

2) Réserver le renouvellement de la prescription d'un médicament mentionné à l'article 41 ou la prescription d'un médicament mentionné à l'article 42 du présent arrêté :

- aux prescripteurs auxquels ont été reconnues certaines qualifications, conformément à l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;
- aux prescripteurs titulaires de certains diplômes d'études spécialisées complémentaires.

3) Prévoir, pour tout ou partie des risques liés à l'utilisation d'un médicament classé dans une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte prévues à l'article 39, que le prescripteur doit mentionner, sur l'ordonnance, qu'il a donné aux patients des informations sur ses risques. Ces restrictions ne peuvent être apportées à la prescription que si elles sont justifiées par les caractéristiques pharmacologiques du médicament, par son degré d'innovation, par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ou par un autre motif de santé publique.

#### **Article 44**

Si le médicament est classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière en application des dispositions de l'article 41, le pharmacien s'assure, lors de la présentation de l'ordonnance de renouvellement, de la présentation simultanée de l'ordonnance initiale.

Si la prescription du médicament est réservée à certaines catégories de prescripteurs en application du 2) de l'article 43, le pharmacien s'assure que la qualification ou le titre du prescripteur apparaissant sur l'ordonnance est conforme à ce que prévoit l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation. Si la prescription d'un médicament est soumise aux dispositions du quatrième alinéa de l'article 42 ou du 3) de l'article 43, le pharmacien s'assure que les mentions prévues par ces dispositions figurent sur l'ordonnance.

#### **Article 45**

Les médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes n'exerçant pas dans un établissement ou service mentionné aux articles 40 et 41, peuvent administrer eux-mêmes certains médicaments classés dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ou dans celle des médicaments à prescription initiale hospitalière. Cette possibilité ne vaut que dans les cas où ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui a procédé au classement au a) ou au b) de l'article 39 autorise cependant l'administration directe prévue à l'alinéa premier du présent article, elle peut réserver cette possibilité à certaines des catégories de prescripteurs mentionnés au 2) de l'article 43. Cette restriction ne peut être apportée que si elle est justifiée par les caractéristiques pharmacologiques du médicament, par son degré d'innovation, par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ou par un autre motif de santé publique. L'autorisation de mise sur le marché fixe les conditions d'utilisation de ce médicament par les médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes qui sont autorisés à procéder à son administration directe.

### **Section VI - De l'enregistrement des médicaments homéopathiques**

#### **Article 46**

La demande d'enregistrement d'un médicament ou d'une série de médicaments homéopathiques visée à l'article 15 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à l'autorité compétente.

Elle est accompagnée d'un dossier mentionnant :

- a) le nom et l'adresse du demandeur et de l'exploitant du ou des médicaments et, lorsque celui-ci ne fabrique pas le ou les médicaments, le nom et l'adresse du fabricant ainsi que, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur ;
- b) la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la pharmacopée européenne ou française lorsqu'elle y figure ;
- c) la ou les voies d'administration ainsi que la ou les formes pharmaceutiques ;
- d) le ou les degrés de dilution ;
- e) la contenance du ou des modèles de vente.

#### **Article 47**

Le dossier de demande d'enregistrement mentionné à l'article 46 ci-dessus est en outre accompagné :

- a) des données relatives à la composition quantitative et qualitative du ou des médicaments ;
- b) d'un document décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches en se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou française, et mentionnant la dénomination scientifique de ces souches ;
- c) d'un document justifiant le caractère homéopathique de chaque souche et définissant le degré de dilution à partir duquel l'innocuité est garantie ;
- d) pour chaque forme pharmaceutique, d'un document relatif à la fabrication et au contrôle du médicament décrivant des méthodes de déconcentration utilisées et se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou française ;
- e) des données concernant la stabilité du ou des médicaments ;
- f) s'il y a lieu, des données concernant les précautions particulières de conservation ;
- g) d'une copie de la ou des autorisations d'ouverture de l'établissement fabricant ou important le produit ;
- h) d'une copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenues pour le ou les mêmes médicaments dans un État membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

- i)* du projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire du ou des médicaments, et s'il y a lieu, du projet de notice.

#### **Article 48**

Lorsque le dossier de demande d'enregistrement est incomplet ou irrégulier l'autorité compétente invite le demandeur à compléter ou à régulariser celui-ci.

#### **Article 49**

L'enregistrement comprend le numéro d'enregistrement et les données mentionnées à l'article 47.

L'enregistrement est valable pour une durée de cinq années. Il est renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire de l'enregistrement, présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration de la période de validité, si le titulaire atteste qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande d'enregistrement. Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de la période d'enregistrement, l'enregistrement est considéré comme renouvelé à cette date.

#### **Article 50**

Après la délivrance de l'enregistrement, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôles doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

#### **Article 51**

Toute modification concernant les données mentionnées au *a)* de l'article 46 et à l'article 47 du présent arrêté est soumise pour approbation à l'autorité compétente accompagnée des pièces justificatives correspondantes.

Toute modification concernant les données mentionnées aux *b)*, *c)* et *d)* de l'article 46 du présent arrêté donne lieu à un nouvel enregistrement.

#### **Article 52**

Tout changement du titulaire de l'enregistrement est soumis pour approbation à l'autorité compétente. La demande comporte, outre les mentions prévues aux *a)* et *b)* de l'article 46 :

- a)* une copie de la décision d'enregistrement ;
- b)* l'accord du titulaire de l'enregistrement sur ce transfert ;
- c)* la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;
- d)* l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions ayant conduit à l'enregistrement.

#### **Article 53**

L'enregistrement des médicaments homéopathiques peut être refusé, suspendu ou supprimé par l'autorité compétente. Les décisions de refus, suspension ou suppression sont notifiées au demandeur. Elles sont motivées et mentionnent les voies et délais de recours applicables. Elles ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'enregistrement a été invité à fournir ses observations. La période de suspension ne peut être supérieure à un an. Lorsque l'enregistrement est suspendu ou supprimé, le titulaire doit en informer sans délai les détenteurs de stocks. Ceux-ci doivent prendre toutes dispositions utiles pour faire cesser la distribution du médicament. Si ces dispositions n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le Directeur de l'action sanitaire et sociale prend toutes mesures appropriées. Indépendamment des décisions de suspension ou de suppression mentionnées ci-dessus, le Directeur de l'action sanitaire et sociale peut, à titre conservatoire, interdire la délivrance de certains lots de médicaments enregistrés qui font l'objet de contestations et faire procéder au rappel de ces lots.

#### **Article 54**

L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments homéopathiques portent obligatoirement et exclusivement les mentions suivantes :

- a)* « médicament homéopathique » en caractères très apparents ;
- b)* la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la pharmacopée européenne ou, à défaut, française lorsqu'elle y figure, suivie du degré de dilution ;
- c)* les nom et adresse de l'exploitant du médicament et, si celui-ci ne fabrique pas le médicament, du fabricant ;
- d)* la voie d'administration et, si nécessaire, le mode d'administration ;
- e)* la date de péremption en clair ;

- f) la forme pharmaceutique ;
- g) la contenance du modèle de vente ;
- h) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;
- i) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament ;
- j) le numéro du lot de fabrication ;
- k) le numéro d'enregistrement, suivi de la mention « enregistrement sans indications thérapeutiques » ;
- l) un avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent ;
- m) le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application de la réglementation en vigueur ;
- n) les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie.

## Section VII - Des spécialités génériques

### Article 55

Pour l'application du 5° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, on entend par :

- biodisponibilité : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action ;
- bioéquivalence : l'équivalence des biodisponibilités. L'autorité compétente peut exonérer des études de biodisponibilité chez l'homme visant à démontrer sa bioéquivalence avec une spécialité de référence, une spécialité dont il est prouvé qu'elle satisfait à l'un ou l'autre des critères suivants :

a) son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ;

b) soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ; dans ces cas, la composition qualitative et quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence.

### Article 56

*Modifié par l'arrêté ministériel n° 2007-305 du 11 juin 2007*

Les spécialités répondant à la définition de la spécialité générique énoncée au 5° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont identifiées dans l'autorisation de mise sur le marché qui mentionne la spécialité de référence.

Les spécialités génériques sont inscrites dans un répertoire appelé «répertoire des spécialités génériques» constitué par le répertoire des groupes génériques fixé en France et modifié par décision du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 susvisée comme l'autorité compétente au sens de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Ce répertoire peut être consulté à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament identifié comme spécialité générique en application du premier alinéa est suspendue ou supprimée, la spécialité concernée est rayée du répertoire. Les spécialités génériques qui ne font plus l'objet d'une commercialisation en raison d'un retrait du marché ou d'une suspension de commercialisation d'une durée supérieure à six mois sont également rayées du répertoire.

Le répertoire des spécialités génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination au sens de l'article premier du présent arrêté, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité ainsi que, le cas échéant, la présence d'un excipient à effet notoire.

Constitue un excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

## Section VIII - De l'autorisation temporaire d'utilisation

### Article 57

L'autorisation temporaire d'utilisation prévue au *a)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est délivrée par l'autorité compétente, au vu d'un dossier présenté et instruit dans les conditions ci-après.

### Article 58

La demande tendant à l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation prévue au *a)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à l'autorité compétente par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire.

Elle est accompagnée d'un dossier comprenant :

- 1) les renseignements, le texte provisoire du résumé des caractéristiques du produit et les autres documents mentionnés aux articles 2 à 9 du présent arrêté, établis en fonction des éléments dont le demandeur dispose au moment du dépôt de la demande d'autorisation temporaire d'utilisation, accompagnés des titres et objectifs des essais en cours avec leur état d'avancement et des essais programmés, de l'identité du ou des investigateurs, et de la désignation du ou des lieux concernés ;
- 2) le projet d'étiquetage, établi conformément aux dispositions de l'article 63 ;
- 3) le projet de notice, établi conformément au résumé des caractéristiques du produit mentionné au 1) ci-dessus ;
- 4) lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché n'est pas déposée, une lettre du demandeur de l'autorisation temporaire s'engageant à déposer une telle demande et indiquant le délai dans lequel il compte y procéder.

### Article 59

Lorsque l'autorisation prévue au *a)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est subordonnée par l'autorité compétente à la condition qu'elle soit sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi avec le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire, ce protocole comporte les éléments suivants :

- 1) Le rappel de la portée exacte de l'autorisation accordée
- 2) Les critères d'utilisation établis en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit mentionné au 1) de l'article 58
- 3) Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament
- 4) Les modalités de recueil des informations relatives notamment :
  - a)* aux caractéristiques des patients traités ;
  - b)* à l'utilisation effective du médicament ;
  - c)* aux effets indésirables graves ou inattendus résultant de cette utilisation ;
- 5) Concernant la pharmacovigilance :
  - a)* le ou les destinataires des déclarations prévues à l'article 11 et au premier alinéa de l'article 12 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses ;
  - b)* le contenu et la périodicité des informations prévues au quatrième alinéa de l'article 12 de l'arrêté visé au *a)* ci-dessus devant être fournies par le titulaire de l'autorisation à la Direction de l'action sanitaire et sociale.
- 6) Les modalités de l'information des patients sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation dont il fait l'objet.

Ce protocole, tel qu'il a été approuvé par l'autorité compétente est porté à la connaissance des prescripteurs et des pharmaciens concernés par le titulaire de l'autorisation.

### Article 60

La demande du prescripteur tendant à l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation définie au *b)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à la direction de l'action sanitaire et sociale par le pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.

Elle comporte les éléments suivants :

- 1) la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
- 2) la justification de la prescription ;
- 3) l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit au malade considéré et la posologie prescrite ;
- 4) l'engagement du prescripteur à informer le patient sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation dont il fait l'objet.

### **Article 61**

Pour l'instruction des demandes mentionnées aux articles 58 et 60, l'autorité en charge de l'instruction de la demande peut prendre les mesures définies à l'article 16 du présent arrêté. En outre, elle peut demander toute information relative à l'efficacité et à la sécurité, à la fabrication et au contrôle du médicament faisant l'objet du dossier et, lorsque le médicament a fait l'objet d'une autorisation à l'étranger, la copie de cette autorisation.

### **Article 62**

I. - Pour les médicaments mentionnés au *a)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, l'autorisation temporaire d'utilisation :

- a)* est accordée pour une durée d'une année ;
- b)* comporte la dénomination du médicament, ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
- c)* indique le classement du médicament dans les catégories énumérées à l'article 39 du présent arrêté ;
- d)* est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice ainsi que, le cas échéant, du protocole d'utilisation, mentionnés aux articles 58 et 59 du présent arrêté, tels qu'ils ont été approuvés par l'autorité compétente.

II. - Pour les médicaments mentionnés au *b)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, l'autorisation temporaire d'utilisation :

- a)* est accordée pour la durée du traitement, dans la limite maximale d'un an ;
- b)* vaut approbation des éléments mentionnés aux 2) et 3) de l'article 60 du présent arrêté et comporte les renseignements suivants :
  1. le nom et les coordonnées du prescripteur ;
  2. les initiales du patient auquel est destinée la prescription ;
  3. la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
  4. le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories énumérées à l'article 39 du présent arrêté ;
  5. la durée de l'autorisation ;
- c)* est accompagnée, le cas échéant, d'informations complémentaires relatives à l'utilisation du médicament.

### **Article 63**

I. - L'étiquetage des médicaments mentionnés au *a)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain comporte au moins les mentions suivantes :

- a)* la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;
- b)* le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- c)* le numéro du lot de fabrication ;
- d)* la voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;
- e)* la composition en principes actifs ;
- f)* la date de péremption ;
- g)* le cas échéant, les indications nécessaires à la bonne conservation du médicament.

Les mentions prévues ci-dessus doivent être rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

II. - L'étiquetage des médicaments mentionnés au *b)* de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain comporte au moins les informations suivantes :

- a)* la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;

- b) le numéro du lot de fabrication ;
- c) la date de péremption.

#### **Article 64**

L'autorisation temporaire d'utilisation peut être renouvelée. Le renouvellement fait l'objet d'une nouvelle demande dans les formes prévues à la présente section pour l'obtention de l'autorisation initiale.

Cette nouvelle demande contient en outre toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'autorisation précédente sur le médicament en cause et les conséquences de son utilisation.

Pour les médicaments mentionnés au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, le titulaire des droits d'exploitation indique les quantités délivrées pendant cette même période et joint les rapports mentionnés au quatrième alinéa de l'article 12 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses.

#### **Article 65**

Les décisions de suspension et de retrait prévues à l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont motivées et indiquent les voies et délais de recours qui leur sont applicables.

La décision de suspension ne peut être prise pour une période supérieure à trois mois.

La décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses observations.

En cas de suspension ou de retrait d'autorisation, les dispositions du sixième alinéa de l'article 25 du présent arrêté sont applicables.

#### **Article 66**

Lorsqu'un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation obtient une autorisation de mise sur le marché, l'autorité qui a octroyé l'autorisation temporaire fixe la date à laquelle elle cesse de produire ses effets en fonction de la date de notification de l'autorisation de mise sur le marché et du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament ainsi autorisé, qui lui sont communiqués par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ; le cas échéant, l'autorité susvisée proroge la durée de validité de l'autorisation temporaire jusqu'à l'entrée en vigueur de l'autorisation de mise sur le marché.

La date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation cesse de produire ses effets est communiquée par l'autorité susvisée au titulaire de cette autorisation et, s'il est distinct, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **Article 67**

Sont abrogés les articles 26 à 65 de l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine et l'arrêté ministériel n° 95-149 du 25 avril 1995 relatif à la dénomination des médicaments.

### **Annexe I - Liste des colorants autorisés dans les médicaments en application de l'article premier du présent arrêté**

*Voir l'annexe I au Journal de Monaco du 14 mars 2003.*

### **Annexe II - Normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmaceutiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain en application de l'article 27 du présent arrêté et à l'article 20 de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale**

*Annexe II modifiée par l'arrêté ministériel n° 2003-563 du 10 novembre 2003. - Voir le Journal de Monaco du 14 novembre 2003 ; Titre de l'annexe II remplacé par l'arrêté ministériel n° 2006-307 du 28 juin 2006.*

### **Annexe III - Bonnes pratiques de laboratoire**

*Voir le Journal de Monaco du 14 mars 2003.*

### **Annexe IV - Bonnes pratiques cliniques**

*Voir le Journal de Monaco du 14 mars 2003.*

### **Annexe V - Modèle de pictogramme prévu à l'article 33 du présent arrêté**

*Voir le Journal de Monaco du 14 mars 2003.*

## Notes

## Liens

1. Journal de Monaco du 14 mars 2003

^ [p.1] <https://journaldemonaco.gouv.mc/Journaux/2003/Journal-7590>