

MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ET SÉCURITÉ DE L'ENVIRONNEMENT

VETERINARY DRUGS AND ENVIRONMENTAL SAFETY

Par Anne-Marie IMBS-VIALLET⁽¹⁾
(Communication présentée le 25 octobre 2007)

RÉSUMÉ

Le risque d'impact du médicament vétérinaire sur l'environnement est largement pris en compte dans les Directives européennes et dans les lignes directrices aussi bien européennes que mondiales. Cette réglementation est très contraignante pour les industries du médicament vétérinaire mais elle permet d'avoir l'assurance que l'impact potentiel sur l'environnement de la majorité des médicaments vétérinaires présents sur le marché européen, a été ou sera étudiée façon approfondie.

Mots-clés : sécurité, environnement, médicament vétérinaire.

SUMMARY

The potential impact of veterinary drugs on the environment is largely taken into account in the European Directives as well as in the European or international guidelines. These regulations are very restricting for the veterinary drug industry, but they provide a guarantee that the potential impact on the environment of most of veterinary drugs present on the European market have been or will be thoroughly examined.

Key words : safety, environment, veterinary medicinal product.

HISTORIQUE

L'introduction et le développement de la sécurité de l'environnement dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La sécurité de l'environnement, lors de l'emploi d'un médicament vétérinaire, est une préoccupation déjà ancienne : la Directive 81/852/EEC du 28 septembre 1981 (amendée par la Directive 92/18/EEC) prévoyait déjà qu'« il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire... », à l'exception des médicaments dits essentiellement similaires. Comme aujourd'hui, cette évaluation devait être réalisée en deux étapes : lors de la première étape, l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit devait être estimée, tandis que, dans la deuxième étape, des études complémentaires étaient à effectuer.

La première ligne directrice précisant la nature des éléments attendus pour évaluer l'écotoxicité des médicaments vétérinaires a été publiée en 1997 par le Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) (EMEA/CVMP/055/96).

La première ligne directrice précisant la nature des éléments attendus pour évaluer l'écotoxicité des médicaments vétérinaires a été publiée en 1997 par le Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) (EMEA/CVMP/055/96).

(1) Groupe Recherche et Développement, VETOQUINOL SA, BP 189, Magny-Vernois, 70204 LURE Cedex.

LA SITUATION ACTUELLE

Actuellement, la Directive 2001/82/EC, amendée par la Directive 2004/28/EC, introduit la prise en compte des effets du médicament sur l'environnement dans la balance bénéfice/risque de ce médicament et établit quelles sont les informations exigées pour caractériser ces effets.

Cette Directive établit également qu'une évaluation du risque pour l'environnement est obligatoire pour toutes les nouvelles demandes d'autorisation quelles qu'elles soient, c'est-à-dire aussi bien pour les nouveaux médicaments que pour les essentiellement similaires (« génériques »), les extensions d'indications ou les variations. Le risque pour l'environnement est considéré dans la balance bénéfice/risque du médicament exactement de la même façon que les risques liés à la qualité intrinsèque du produit (qualité), les risques pour l'animal de destination, les risques pour l'utilisateur humain, les risques pour les consommateurs dans le cas d'animaux à l'origine de denrées alimentaires ou enfin les risques liés à l'efficacité du produit.

Les exigences des Directives européennes sont précisées, de façon très détaillée, dans deux lignes directrices VICH⁽²⁾ (les Lignes Directrices 6 et 38), valables au niveau mondial, ainsi que dans une ligne directrice spécifiquement européenne qui entre en vigueur cette année (EMA/CVMP/ERA/418282/2005).

L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR L'ENVIRONNEMENT EN PRATIQUE

L'évaluation du risque pour l'environnement, lié à l'utilisation d'un médicament vétérinaire dit « chimique » (par opposition aux médicaments vétérinaires dits « immunologiques » qui relèvent d'une autre législation et dont le cas ne sera pas traité dans le cadre de cet article), se fait en deux phases. La première phase, dite « Phase I », est une phase d'évaluation de la potentielle exposition de l'environnement au médicament vétérinaire. La seconde phase, dite « Phase II », a pour but de caractériser quels sont les effets du médicament vétérinaire sur les espèces animales vivant dans l'environnement, dans les milieux aussi bien terrestres qu'aquatiques. Cette phase II est elle-même subdivisée en deux étapes, « Tier A » et « Tier B ». Si les études à réaliser dans le cadre du « Tier A » ne permettent pas d'avoir une vision claire de l'impact du médicament sur l'environnement, l'industriel doit alors faire faire les études prévues dans le « Tier B », plus complexes et plus coûteuses.

La phase I

L'évaluation de l'exposition de l'environnement au médicament vétérinaire est réalisée en suivant un arbre décisionnel : en fonction des réponses données à différentes questions, il est établi si oui ou non un médicament vétérinaire doit être soumis à des études plus approfondies qui permettront de caractériser son écototoxicité (figure 1).

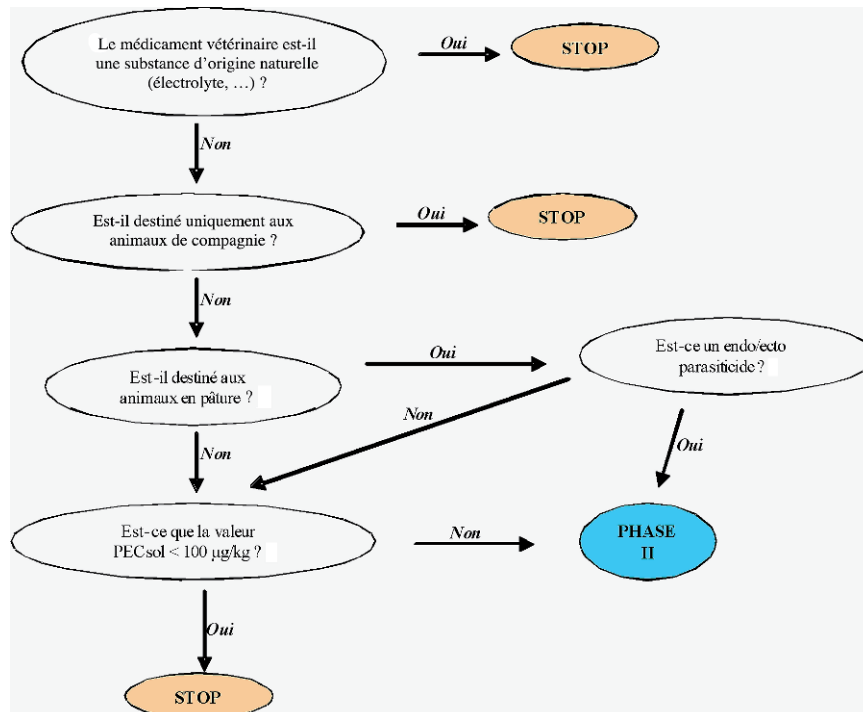


Figure 1 : Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la Phase I, d'après VICH GL6, CVMP/VICH/592/98- Final.

(2) VICH = International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products.

Certains médicaments vétérinaires sont d'emblée jugés sans impact pour l'environnement, par exemple les électrolytes, les peptides, les protéines ou les vitamines. La plupart des médicaments destinés aux animaux de compagnie sont également exclus, leur volume de vente étant suffisamment faible pour qu'ils ne puissent avoir d'impact sur l'environnement. Il est néanmoins prévu que des informations supplémentaires en matière d'écotoxicité puissent être exigées par les autorités, même pour des médicaments destinés aux animaux de compagnie, si l'activité ou l'usage de ces médicaments est susceptible d'entraîner un risque pour l'environnement (par exemple, les antiparasitaires externes).

À l'inverse, l'arbre décisionnel conduit à une phase II d'emblée pour les ecto- et les endoparasitocides destinés aux animaux de rente, du fait de leur toxicité potentielle pour les invertébrés présents dans les pâtures.

Les dernières questions de l'arbre décisionnel conduisent au calcul de la concentration prévisible dans le sol du médicament concerné, la « PECsol » (Predicted Environmental Concentration dans le sol, exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg}$). Si cette valeur, calculée en utilisant des formules et des valeurs standardisées dans les lignes directrices VICH GL6 et EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr, est inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, l'évaluation du médicament vétérinaire s'arrête en phase I. Dans le cas contraire, le médicament doit être étudié selon les procédures établies en phase II.

Un exemple de calcul d'une PECsol pour un médicament X, antibiotique injectable destiné au traitement des infections respiratoires chez les bovins et les porcelets au sevrage, est proposé dans la **figure 2**. Il est intéressant de noter que le médicament X étudié restera en phase I s'il est développé uniquement pour les bovins. Par contre, dans cet exemple, le développement d'une indication chez les porcins entraînera le passage en phase II, sauf s'il peut être démontré, au moyen d'étude(s), que le médicament est dégradé de façon rapide et complète pendant le temps de stockage du lisier.

La phase II

L'objectif de la phase II est de déterminer précisément quel est le devenir du médicament dans l'environnement, ainsi que sa toxicité pour les différents compartiments de l'environnement et les espèces animales et végétales qui les composent.

La phase II est subdivisée en trois grandes sections, selon que le médicament vétérinaire est destiné à l'aquaculture, à des animaux élevés de façon intensive ou à des animaux élevés en pâture. Il faut noter qu'un médicament vétérinaire destiné à des bovins sera étudié à la fois pour son impact dans les lisiers et fumiers, lors de son utilisation en élevage intensif, et pour son impact direct sur les pâtures, lors de son utilisation en élevage extensif.

Les études de phase II ne sont pas uniquement conduites sur le ou les principes actifs du médicament vétérinaire : elles doivent également être réalisées sur les métabolites s'ils représentent 10 % ou plus de la dose administrée.

Les études à réaliser pour caractériser la toxicité du médicament sur la faune et la flore sont listées dans le **tableau 1**. Une première série d'études constituent la « Tier A ». Ces études permettent de définir les critères d'évaluation de toxicité : la concentration létale pour 50 % de la population étudiée (LC_{50}), la concentration ayant un effet sur 50 % de la population étudiée (EC_{50}) ou encore la concentration du médicament n'ayant plus aucun effet indésirable sur l'espèce animale ou végétale étudiée (la NOEC ou « no observed effect concentration »). Comme ces critères sont déterminés uniquement pour des espèces dites « marqueurs », représentatives de l'ensemble des autres espèces animales ou végétales, des facteurs de sécurité allant de 10 à 1 000 sont ajoutés, pour assurer davantage de sécurité et pallier les variations de sensibilité intra et inter-espèces. Cela permet d'obtenir les PNEC ou « predicted non effect concentrations ».

Les valeurs de PNEC établies pour une molécule, définissent la concentration que cette molécule peut atteindre dans l'environnement sans avoir aucun impact pour les écosystèmes, quels que soient les volumes ou les durées de traitement initiaux.

D'autres études, ainsi que des modèles, permettent d'établir des prédictions de concentrations (des PEC) dans les différents compartiments de l'environnement susceptibles d'être affectés par le médicament : le sol, les eaux de surface et les eaux souterraines.

Les différentes valeurs de PEC obtenues sont ensuite comparées aux valeurs de PNEC par une approche dite « de rapport de risque » : si le rapport est inférieur à 1, la phase II s'arrête. Si le rapport PEC/PNEC est supérieur ou égal à 1 pour une seule des espèces animales ou végétales étudiées, des études complémentaires doivent être réalisées dans le cadre de la « Tier B ». L'ensemble du déroulement d'une phase II pour un médicament utilisé en élevage intensif est décrit dans les **figures 3 et 4**.

Pour chaque médicament vétérinaire étudié, la phase II est réalisée ainsi par étapes successives pour aboutir à une connaissance précise du devenir et de l'impact du médicament sur l'environnement. Toutes les informations obtenues au cours de la phase I et de la phase II sont présentées dans le dossier d'AMM aux autorités qui délivrent les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Ainsi les autorités disposent d'informations précises sur l'impact potentiel du médicament sur l'environnement, et toutes les mesures nécessaires à la protection des écosystèmes peuvent être prises avant la mise sur le marché du médicament.

Calcul des PECsol pour le médicament X, selon la ligne directrice EMA/CVMP/ERA/418282/2005-corr (1)

1- Définition des éléments du calcul

Médicament X, antibiotique injectable destiné au traitement des infections respiratoires chez les bovins et les porcelets au sevrage ; Posologie : 10 mg/kg/j pendant 3 jours ;

Voies d'exposition de l'environnement (selon 1) :

- Bovins: exposition de l'environnement par le fumier/lisier (animaux en élevage intensif) et directe (animaux en pâture). Dans cet exemple, les calculs de PECsol pour les animaux en pâture ne sont pas présentés ;
- Porcins uniquement par le fumier/lisier ;

Produit injectable pour le traitement des infections respiratoires chez les bovins et les porcelets au sevrage : selon (1), la fraction du troupeau traité est de 50 % ;

Les valeurs par défaut à utiliser pour le calcul des PECsol sont définies dans le tableau ci-après (selon 1).

Élevage intensif Animal type	Nombre d'animaux/ place/an	Poids (kg)	Azote produit par place par an (kg. N. y-1)	Facteur fréquentation du bâtiment
Veaux	1,8	140	10	
Vaches laitières	1	425	60	0,5
Bovins (0-1 an)	1	200	18	0,5
Bovins (> 2 ans)	1	450	35	0,5
Porcelets au sevrage (jusqu'à 25 kg)	6,9	12,5	2,25	1

2. Calcul des PECsol

	Animaux en élevage intensif				
	Porcelets au sevrage	Veaux	Vaches laitières	Bovin < 1 an	Bovins (0-2 ans)
P posologie en mg. kg. jour	10	10	10	10	10
Na Nombre de jours d'administrationPV poids de l'animal en kg	3	3	3	3	3
PV poids de l'animal en kg	12,5	140	425	200	450
P nombre d'animaux élevés par place par an	6,9	1,8	1	1	1
170 limite épendage en azote en UE (KgN. ha ⁻¹ .y ⁻¹)	170	170	170	170	170
F fraction du troupeau traitée	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
1500 kg, m ⁻³ densité du sol	1500	1500	1500	1500	1500
10000 surface 1 hectare (m ²)	10000	10000	10000	10000	10000
0,05 pénétration dans le sol (m)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
N azote produit par animal par an en kgN/y	2,25	10	60	18	35
H facteur de fréquentation du bâtiment	1	1	0,5	0,5	0,5
Conversion	1000	1000	1000	1000	1000
PEC _{sol} = $\frac{PxNa \times PV \times Px \times 170 \times F}{(1500 \times 10000 \times 0,05 \times N \times H)} \times 1000$	130,33	85,68	48,17	75,56	87,43

3. Conclusion

Le médicament X passe en phase II, du fait de l'indication porc car la valeur de PECsol = 130,33 µg/kg, > 100 µg/kg.

Figure 2 : Exemple de calcul de "PECsol" (Predicted Environmental Concentration dans le sol, exprimée en µg/kg) pour le médicament X, destiné aux bovins (veaux et vaches laitières), ainsi qu'aux porcins (porcelets au sevrage).

COMMENT SONT GÉRÉS LES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT INHÉRENTS À L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ?

La ligne directrice 2006/C 132/08 définit ce qu'est un risque potentiel grave pour l'environnement, c'est-à-dire un risque important pour au moins une des composantes de l'environnement (air, eau, sol,...), lors de l'utilisation ou l'élimination du médicament vétérinaire. Dans ce cas, les États Membres de la Communauté Européenne peuvent refuser d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à un médicament vétérinaire, en vertu de l'article 33 de la Directive 2001/82/EC. Ils peuvent aussi attribuer l'AMM sous condition qu'une stratégie de gestion du risque soit mise en place.

Les stratégies de gestion du risque, que les États Membres peuvent imposer aux industries du médicament, sont diverses : restriction d'utilisation, restriction d'épandage, précautions d'emploi... Ces mesures, visant à réduire le risque pour l'environnement lors de l'emploi du médicament vétérinaire, sont communiquées aux utilisateurs du médicament (vétéri-

naires, éleveurs ou propriétaires), grâce aux étiquetages, boîtes, notices et étiquettes. Ainsi, par exemple, sur l'étiquetage d'une solution buvable antiprotozoaire cryptosporidistatique pour veaux, on peut lire « Précautions particulières pour l'environnement : la spécialité ne doit pas être jetée dans les cours d'eau car elle peut être toxique pour les poissons et autres organismes aquatiques ». Sur les étiquetages d'une solution injectable d'ivermectine destinée aux bovins et ovins, il est mentionné « Extrêmement dangereux pour les poissons et autres organismes aquatiques. Ne pas contaminer les eaux de surface ni les fossés de drainage avec le produit ou le récipient utilisé ». On peut également trouver sur les étiquetages des phrases telles que « les lisiers et fumiers contenant la molécule XX ne doivent pas être épandus deux années consécutives sur la même parcelle ».

Une fois sur le terrain, les impacts du médicament vétérinaire sont surveillés grâce au système de pharmacovigilance européen. En effet, la pharmacovigilance ne prend pas seulement en compte les effets indésirables chez l'animal : les effets indésirables chez l'homme, les inefficacités ou les problèmes potentiels pour l'environnement doivent être notifiés de la même façon auprès des centres de pharmacovigilance.

	Test	Directive
Tier A Propriétés physico-chimiques	Solubilité dans l'eau Constante de dissociation Spectre d'adsorption UV visible Température de fusion Pression de vapeur Coefficient de partage n-octanol/eau	OECD 105 OECD112 OECD101 OECD 102 OECD 104 OECD 107/117 OECD
Tier A Etude sur le devenir dans l'environnement	Adsorption/désorption dans le sol (Kd/Koc) Biodégradation dans le sol (manière et taux) Dégradation dans le milieu aquatique Photolyse et hydrolyse (facultatif)	OECD 106 OECD 307 OECD 308 Demander un avis réglementaire
Tier A Etudes des effets sur le milieu aquatique	Inhibition de la croissance des algues d'eau douce Test d'immobilisation des daphnies d'eau douce Toxicité aiguë sur poissons d'eau douce Inhibition de la croissance des algues d'eau de mer Toxicité aiguë sur crustacés d'eau de mer Toxicité aiguë sur poissons d'eau de mer	OECD 201 OECD 202 OECD 203 Iso 10253 Iso 14669 Demander un avis réglementaire
Tier A Etudes des effets sur le milieu terrestre	Test de transformation en azote (28 jours) Plantes terrestres, test de croissance Toxicité subaiguë/Reproduction des vers de terre	OECD 216 OECD 208 OECD 222
Tier A Etudes des effets sur les bouses	Larves de <i>Scathophaga stercoraria</i> Larves de bousiers	Demander un avis réglementaire
Tier B Si logKow ≥ 4	Test de bioconcentration chez les poissons	OECD 305
Tier B Etudes des effets sur le milieu aquatique	Reproduction de <i>Daphnia magna</i> en eau douce Toxicité sur poissons d'eau douce immatures Toxicité sur invertébrés des sédiments d'eau douce Toxicité chronique ou reproduction des crustacés d'eau de mer Toxicité chronique sur poissons d'eau de mer Toxicité sur invertébrés des sédiments d'eau de mer	OECD 211 OECD 210 OECD 218, 219 Demander un avis réglementaire
Tier B Etudes des effets sur le milieu terrestre	Test de transformation en azote (100 jours, test tier A prolongé) Croissance des plantes terrestres (plus d'espèces) Tests sur vers de terre	OECD 216 OECD 208
Tier B Etude des effets sur les bouses	Test sur insectes des bouses	Demander un avis réglementaire

Tableau 1 : Etudes à réaliser pour la Phase II, Tier A et Tier B.

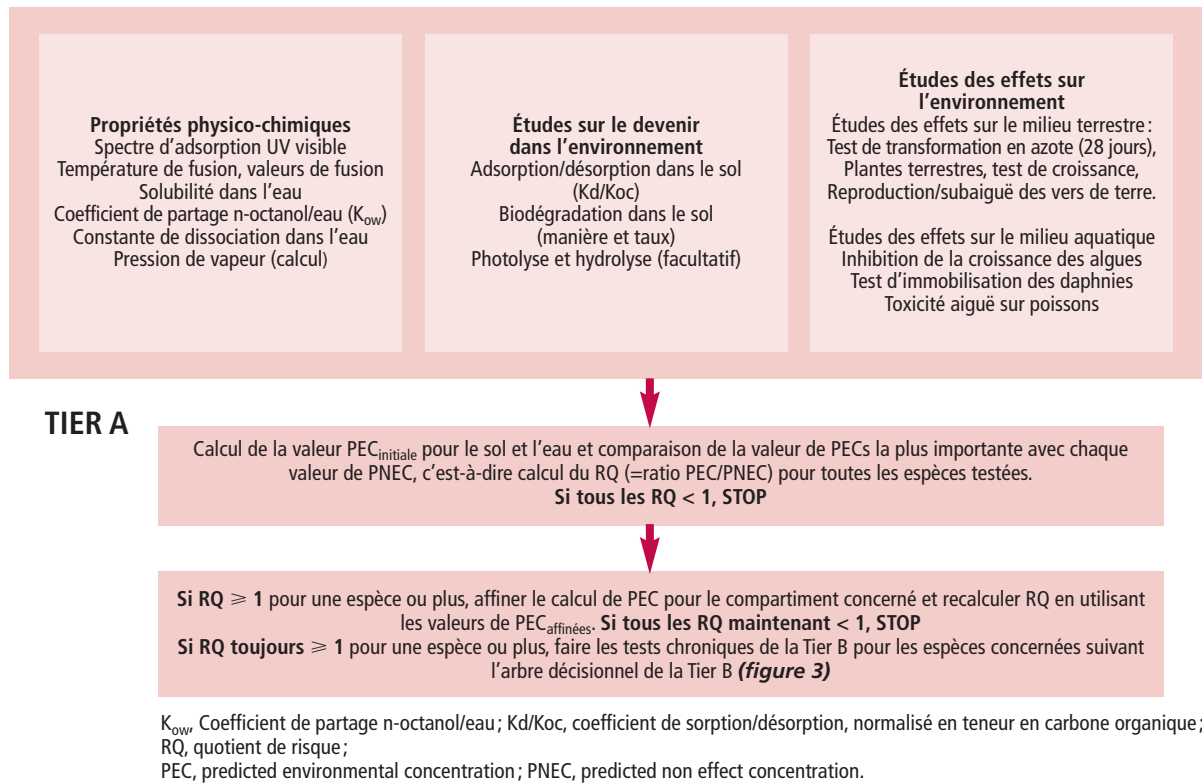


Figure 3: Arbre décisionnel des études à conduire en Phase II-Tier A, pour les médicaments vétérinaires utilisés en élevage intensif. D'après VICH GL 38, EMEA/CVMP/790/03-Final.

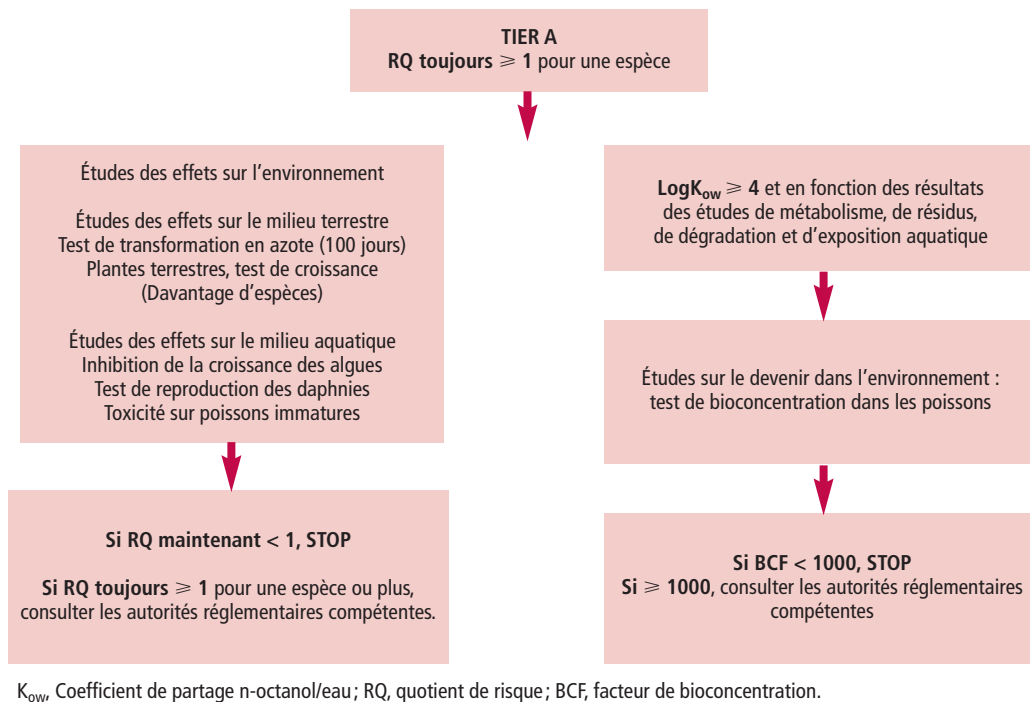


Figure 4: Arbre décisionnel des études à conduire en Phase II-Tier B, pour les médicaments vétérinaires utilisés en élevage intensif. D'après VICH GL38, EMEA/CVMP/790/03-Final.

L'impact pour l'environnement des molécules enregistrées depuis longtemps est également étudié, soit lors du renouvellement des autorisations de mise sur le marché, soit à l'occasion de l'arrivée d'un générique ou d'une extension d'indication.

QUEL EST LE COÛT POUR L'INDUSTRIE ?

Le syndicat européen de l'industrie vétérinaire, (IFAH⁽³⁾Europe) a réalisé une étude auprès de ses adhérents, en 2007, pour établir le coût de l'évaluation de l'impact d'un médicament vétérinaire sur l'environnement.

La phase I est une étape principalement théorique, qui implique la réalisation de calculs et la rédaction d'un rapport. Globalement, une phase I est estimée à environ 10 000 €.

La phase II est constituée de nombreuses études, et le nombre de ces études est multiplié par le nombre de principes actifs. Il faut également multiplier ce chiffre lorsque des métabolites majeurs sont à étudier de la même façon que la molécule parentale, tout en gardant à l'esprit que, parfois, la synthèse même de ces métabolites peut s'avérer problématique. Les détails des chiffres, donnés dans le **tableau 2**, concernent un seul principe actif. Globalement, le coût d'une phase II, pour un seul principe actif, est de 250 000 €, lorsque l'évaluation s'arrête en « Tier A ». Les études à réaliser, si le médicament passe en « Tier B », peuvent faire doubler ce chiffre.

CONCLUSION

Le risque d'impact du médicament vétérinaire sur l'environnement est pris en compte depuis 1981 dans les Directives européennes et cette prise en compte se renforce d'année en année avec la mise en place de nouvelles Directives, mais aussi de lignes directrices aussi bien européennes que mondiales. Ces Directives sont traduites en réglementations extrêmement contraignantes pour les industries du médicament vétérinaire, qui ne peuvent mettre un médicament sur le marché sans avoir préalablement étudié de façon approfondie le risque pour l'environnement. Les agences nationales et européennes qui délivrent les autorisations

de mise sur le marché (AMM) ont tout pouvoir pour, en fonction des éléments du dossier d'AMM, soit délivrer l'AMM sans condition, soit refuser de délivrer l'autorisation si le risque pour l'environnement est jugé grave, soit délivrer une autorisation avec des restrictions d'utilisation ou des précautions d'emploi visant à ramener le risque pour l'environnement à un niveau acceptable au regard du bénéfice attendu du produit pour l'animal ou l'homme.

Dans ce dernier cas, les étiquetages (boîte, notice) des médicaments vétérinaires sont le moyen de communication privilégié des restrictions d'utilisation et précautions particulières pour l'environnement que les utilisateurs de ces médicaments se doivent respecter.

Le respect de l'environnement est devenu une priorité aujourd'hui, et le médicament vétérinaire, s'il est utilisé conformément au bon usage, ne va pas à l'encontre de cette priorité.

Tier A :	Propriétés physico-chimiques de la molécule	≈ 30 000 €
	Devenir dans l'environnement : (avec la synthèse de la molécule radiomarquée)	≈ 100 000 – 150 000 €
	Etudes des effets dans les compartiments : - terrestres : Plus les études sur la faune des bouses :	≈ 30 000 – 40 000 € ≈ 25 000 €
	- dans les compartiments aquatiques : (le coût des dosages bioanalytiques peuvent augmenter le total de	≈ 15 000 – 20 000 € 20 000 – 40 000 €)
Tier B :	Si une phase II Tier B est nécessaire : dont, par exemple, l'étude de la reproduction de la daphnie : (les études évaluant la bioaccumulation et les interactions eau/sédiments étant les plus coûteuses du fait de l'emploi de molécules radiomarquées)	≈ 10 000 – 300 000 € ≈ 20 000 – 30 000 €

Tableau 2 : Coût d'une phase pour un médicament vétérinaire (d'après une étude IFAH, 2007).

(3) IFAH = International Federation for Animal Health.

BIBLIOGRAPHIE

- Commission Directive 92/18/EEC of 20 March 1992 modifying the Annex to Council Directive 81/852/EEC on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products (*Official Journal N L 097, 10/04/1992*)
- Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products (*Official Journal L 136, 30/4/2004*). <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev5.htm>
- Note for Guidance; Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96-Final
- CVMP/VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I). Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products – Phase I, CVMP/VICH/592/98-Final, London, June 2000. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>
- CVMP/VICH Topic GL38. Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products – Phase II, CVMP/VICH/790/03-Final, London, October 2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>
- Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH Guidelines GL6 and GL38, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr. http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/era/418282_05fin.pdf
- Guideline on the definition of a potential Serious Risk to Human or Animal Health or for the Environment, in the context of Article 33(1) and (2) of Directive 2001/82/EC – March 2006 (2006C132/08) (*Official Journal C 132, 7/6/2006 p. 32 - 35*). http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/c_132/c_13220060607en00320035.pdf
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use, volume 9B. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>