

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET GEZIN

N. 84 — 1519

30 MEI 1984. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene monografie « *Vaccinum pestis classicae suillae ex cuniculo vivum cryodesiccatum* » van de Belgische Farmacopee, zesde uitgave

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groot.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, gewijzigd door de wet van 21 juni 1983, inzonderheid op artikel 3;

Gelet op de wet van 4 juni 1969, houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 december 1960, houdende instelling van een nieuwe Farmacopee-Commissie, gewijzigd door het koninklijk besluit van 31 maart 1977;

Gelet op het koninklijk besluit van 25 maart 1983 houdende goedkeuring van de Belgische Farmacopee, zesde uitgave;

Gelet op het advies van de Farmacopee-Commissie;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd door de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat, in uitvoering van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964 en goedgekeurd door de wet van 4 juni 1969, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (83) 3 van het Volksgezondheidscomité (Raad van Europa, Gedeeltelijk Akkoord) ten uitvoer te brengen;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en van Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De monografie « *Vaccinum pestis classicae suillae ex cuniculo vivum cryodesiccatum* » (1980 - 65) en bijlage VIII. 8 : « Vaccin tegen klassieke varkenspest bereid op konijnen — Keuze van de virusstam » worden geschrapt uit de Belgische Farmacopee, zesde uitgave en vervangen door de monografie « *Vaccinum pestis classicae suillae vivum cryodesiccatum* », gevoegd in bijlage van dit besluit.

Art. 2. Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 30 mei 1984.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Minister van Sociale Zaken,

J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

F. AERTS

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE LA FAMILLE

F. 84 — 1519

30 MAI 1984. — Arrêté royal approuvant la révision de la monographie « *Vaccinum pestis classicae suillae ex cuniculo vivum cryodesiccatum* » de la Pharmacopée Belge, sixième édition

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, modifiée par la loi du 21 juin 1983, notamment l'article 3;

Vu la loi du 4 juin 1969, portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 30 décembre 1960 instituant une nouvelle Commission de la Pharmacopée, modifié par l'arrêté royal du 31 mars 1977;

Vu l'arrêté royal du 25 mars 1983 approuvant la Pharmacopée Belge, sixième édition;

Vu l'avis de la Commission de la Pharmacopée;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi ordinaire du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient en vertu de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964 et approuvée par la loi du 4 juin 1969 de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre en application les dispositions issues de la résolution AP-CSP (83) 3 du Comité de Santé publique (Conseil de l'Europe, Accord Partiel);

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. La monographie « *Vaccinum pestis classicae suillae ex cuniculo vivum cryodesiccatum* » (1985 - 65.) et l'annexe VIII. 8 (1980) : « Vaccin de la peste porcine classique préparée sur lapin. Choix de la souche de virus » sont supprimées de la Pharmacopée Belge, sixième édition et remplacées par la monographie : « *Vaccinum pestis classicae suillae vivum cryodesiccatum* » telle que mentionnée à l'annexe du présent arrêté.

Art. 2. Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 30 mai 1984.

BAUDOUIN

Par le Roi :
Le Ministre des Affaires sociales,

J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

F. AERTS

Bijlage

Vaccinum pestis classicae suillae vivum cryodesiccatum

- Gevriesdroomd, levend vaccin tegen klassieke varkenspest

Vaccinum pestis classicae suillae vivum cryodesiccatum is een paraat dat verkregen is uitgaande van een stam van het klassieke varkenspestvirus die zijn pathogeniteit voor varkens verloren heeft na aanpassing hetzij aan celculturen hetzij aan konijnen.

Het vaccin wordt bereid uitgaande van een zaaivirus, geldig bevonden op grond van de kenmerken hierna vermeld onder « Keuze van de virusstam ». Voor het vaccin bereid op konijnen wordt het zaaivirus (of het vaccin) verkregen uitgaande van gehomogeniseerde organen en/of bloed afkomstig van konijnen uit gezonde kolonies en die, na intraveneuze inoculatie met het virus, gedood worden op het ogenblik dat de lichaamstemperatuur het hoogst is. De bereiding wordt daarna gevriesdroomd.

KEUZE VAN DE VIRUSSTAM.

Alleen een virusstam vrij bevonden van besmettelijke micro-organismen en die beantwoordt aan het onderzoek op « Veiligheid », « Afwezigheid van verspreidingsvermogen », « Onomkeerbaarheid van verzwakking » en « Immunogeen vermogen » mag gebruikt worden bij de bereiding van het vaccin. Deze kenmerken kunnen worden aangetoond door de hiernavolgende onderzoeken.

De dosis vaccin te gebruiken in de hiernavolgende onderzoeken wordt bepaald door de producent op grond van vroegere ervaring.

Besmettelijke micro-organismen : De virusstam voldoet aan het onderzoek op steriliteit beschreven in de monografie « Vaccina ad Usum Veterinarium ». De virusstam is vrij van mycoplasmen en vreemde virussen.

Onderzoek op varkens

Keuze van de dieren :

Zes tot zeven weken oude varkens worden gebruikt. De zeugen hebben nog nooit gebaard. De dieren verkeren in goede gezondheid, hebben geen enkel contact gehad met het varkenspestvirus en zijn serologisch vrij van antilichamen van de varkenspest en van runderdiarree. Zij worden aan een aanpassingsperiode van één week onderworpen in de lokalen waar de proeven worden uitgevoerd.

Veiligheid :

a) vijf varkens ontvangen elk tien doses vaccin, intramusculair en in eenmaal (groep a).

b) vijf varkens worden aan immundepressietherapie onderworpen door een dagelijkse inspuiting van 2 mg prednisolon per kilogram lichaamsmassa gedurende vijf opeenvolgende dagen. Ze ontvangen de derde dag één dosis vaccin (groep b).

De dieren van groepen a) en b) worden gedurende eenentwintig dagen geobserveerd. Zij moeten gezond blijven. Hun temperatuurs- en gewichtscurven vertonen geen significante afwijkingen vergeleken met deze van niet behandelde dieren.

c) tien drachtige, niet immune zeugen, ontvangen elk, tussen de vijftiende en vijftiende dag van de dracht, een dubbele dosis vaccin, intramusculair en in eenmaal. Tien drachtige, niet immune zeugen van dezelfde leeftijd en oorsprong, ontvangen in plaats van een dubbele dosis vaccin, een gelijk volume 0,9 procent m/V oplossing van natriumchloride. De virusstam van het vaccin veroorzaakt geen anomalieën, noch tijdens de dracht, noch bij de biggen.

Annexe

Vaccinum pestis classicae suillae vivum cryodesiccatum

Vaccin vivant cryodesséché de la peste classique

Le vaccin vivant cryodesséché de la peste porcine classique est une préparation obtenue à partir d'une souche de virus de la peste porcine classique qui a perdu son pouvoir pathogène pour le porc par adaptation soit à la culture cellulaire soit au lapin.

Le vaccin est préparé à partir d'un système de lot de semence qui a été reconnu valable en fonction des caractéristiques indiquées ci-après sous « Choix de la souche vaccinale ». Dans le cas du vaccin préparé sur lapin, le lot de semence (ou le vaccin) est produit à partir d'organes homogénéisés et/ou de sang de lapins provenant d'élevages sains, sacrifiés lors de l'acmé thermique consécutive à l'inoculation intraveineuse du virus. La préparation est ensuite cryodesséchée.

CHOIX DE LA SOUCHE VACCINALE.

Seule une souche de virus qui a été reconnue exempte d'agents contaminants et conforme aux caractéristiques d'innocuité, de non-diffusibilité, d'irréversibilité de l'atténuation et d'immunogénicité peut être utilisée dans la préparation du vaccin. Ces caractéristiques peuvent être mises en évidence par les essais décrits ci-dessous.

La dose de vaccin utilisée dans tous les essais décrits ci-dessous est déterminée par le producteur sur la base d'expériences antérieures.

Agents contaminants : La souche vaccinale satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie « Vaccina ad usum veterinarium ». La souche vaccinale est exempte de mycoplasmes et de virus étrangers.

Essais sur porcs

Choix des animaux :

Les porcelets sont âgés de six à sept semaines. Les truies sont des primipares. Les animaux sont en bonne santé, ne doivent avoir eu aucun contact avec le virus de la peste porcine et sérologiquement, doivent être exempts d'anticorps de la peste porcine et de la diarrhée des bovidés. Ils subissent une période d'adaptation d'une semaine dans les locaux où auront lieu les expériences.

Innocuité :

a) cinq porcelets reçoivent chacun, par voie intramusculaire, dix doses de vaccin en une seule injection (groupe a).

b) cinq porcelets sont immunodéprimés par l'injection quotidienne de 2 mg de prednisolone par kilogramme de masse corporelle pendant cinq jours consécutifs et reçoivent le troisième jour une dose de vaccin (groupe b).

Les animaux des groupes a) et b) sont placés en observation pendant vingt et un jours. Ils doivent rester en bonne santé. Le tracé thermique et la courbe pondérale comparés à ceux des témoins, ne doivent pas présenter de différences significatives.

c) dix truies gestantes non immunes reçoivent chacune, par voie intramusculaire entre le vingt-cinquième et le trente-cinquième jour de la gestation, deux doses de vaccin en une seule injection. Dix truies gestantes non immunes du même âge et de la même origine, reçoivent au lieu des deux doses de vaccin, un volume égal d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent m/V. La souche vaccinale ne provoque d'anomalies ni au cours de la gestation, ni chez les porcelets.

Afwezigheid van verspreidingsvermogen :

Twaalf varkens van dezelfde oorsprong worden in één groep verenigd. Zes worden normaal ingeënt, de zes andere dienen als contactcontrole. Na veertig dagen worden alle varkens intramusculair geïnoculeerd met een hoeveelheid virulent virus (zie « Activiteit ») die een niet ingeënt varken in zeven dagen doodt. De ingeënte varkens moeten de proef doorstaan, terwijl de contactcontroledieren de typische symptomen van varkenspest vertonen.

Onomkeerbaarheid van de verzwakking :

Twee varkens ontvangen elk intramusculair één dosis vaccin. Zeven dagen later wordt bij elk dier 5 ml bloed afgenomen en de afnamen worden gemengd. Twee andere varkens ontvangen elk intramusculair 5 ml van het mengsel. De bewerking wordt zesmaal herhaald. De dieren vertonen geen symptomen van varkenspest en hun groei is normaal.

Immunogeen vermogen :

De proef beschreven onder « Activiteit » laat toe het immunogeen vermogen van de virusstam te bewijzen.

De hoeveelheid virus die overeenstemt met één dosis vaccin bevat niet minder dan 100 DP₅₀.

IDENTITEIT.

A) Voor vaccins bereid op konijnen en deze bereid uit celculturen afkomstig van konijnen, injecteer intraveneus 0,5 ml vaccin, gereconstitueerd volgens de aanduidingen op het etiket, enerzijds bij één of meer niet immune konijnen en anderzijds bij één of meer immune konijnen. Dit of deze laatste werd(en) geïmmuniseerd door toediening langs dezelfde weg, ten minste tien dagen en ten hoogste twee maanden voordien, van eenzelfde dosis vaccin van hetzelfde type of, door toediening van een voldoende dosis immuunserum, enkele uren vóór de injectie van het vaccin. Meet de lichaamstemperatuur van de konijnen 's morgens en 's avonds, vanaf het vierentwintigste uur tot en met de vijfde dag na de injectie. Het vaccin wordt gekenmerkt door een specifieke pyrogene eigenschap, die uitsluitend bij niet immune konijnen een temperatuursverhoging van ten minste 1,5 °C veroorzaakt.

B) In het geval van vaccins bereid op celculturen niet afkomstig van konijnen, neutraliseert het serum van varkens, geïmmuniseerd door het te onderzoeken vaccin, het virus gebruikt bij de bereiding van het vaccin.

ONDERZOEK.

Veiligheid :

Injecteer intramusculair in eenmaal tien doses gereconstitueerd vaccin bij drie varkens die de kenmerken bezitten als beschreven bij « Keuze van de virusstam ». Observeer de dieren gedurende eenentwintig dagen. De temperatuurcurve blijft normaal, de dieren vertonen een goede gezondheid en een normale groei.

Vreemde virussen :

Meng het vaccin met een monospecifiek immuunserum. Geïnoculeerd op gevoelige celculturen veroorzaakt het geen cytopathogene effecten.

Voer op de bovenstaande vloeistof van de celculturen een hemagglutinatieproef uit met erythrocyten van kuikens. De proef is negatief. Voer een hemo-adsorptieproef op de celculturen uit. Deze proef is eveneens negatief.

Gebruik tien muizen die elk 11 g tot 15 g wegen. Injecteer bij elk dier intracerebraal 0,03 ml vaccin, zodanig gereconstitueerd dat het één dosis per milliliter bevat. Observeer de dieren gedurende eenentwintig dagen. Herhaal de proef indien meer dan twee muizen binnen de 48 uur sterven. Gedurende de observatieperiode, van de derde tot de eenentwintigste dag na de injectie, treedt geen enkel aan het vaccin toe te schrijven ongewenst effect op.

Non-diffusibiliteit :

Douze porcelets de même origine sont réunis en un seul lot. Six sont vaccinés normalement, les six autres servent de témoins de contact. Après quarante jours, tous les porcelets sont mis à l'épreuve par l'inoculation, par voie intramusculaire, d'une quantité suffisante de virus virulent (voir Activité) qui tue en sept jours un porcelet non vacciné. Les porcelets vaccinés doivent résister à l'épreuve alors que les témoins de contact doivent présenter les symptômes typiques de la peste porcine.

Irréversibilité de l'atténuation :

Deux porcelets reçoivent chacun, par voie intramusculaire, une dose de vaccin. Sept jours plus tard, 5 ml de sang sont prélevés sur chaque animal et les prélèvements sont mélangés. Deux nouveaux porcelets reçoivent chacun, par voie intramusculaire, 5 ml du mélange. L'opération est répétée six fois. Les animaux ne doivent présenter aucun symptôme de la peste porcine et leur croissance doit rester normale.

Immunogénicité :

L'essai décrit sous « Activité » permet de mettre en évidence l'immunogénicité de la souche.

La quantité de virus vaccinal correspondant à une dose de vaccin ne contient pas moins de 100 DP₅₀.

IDENTIFICATION.

A) Dans le cas des vaccins préparés sur lapin et des vaccins à caractère lapinisé préparés sur cultures cellulaires, injectez, par voie intraveineuse, 0,5 ml du vaccin reconstitué d'après les indications de l'étiquette, d'une part à un ou plusieurs lapins non immuns et d'autre part à un ou plusieurs lapins immuns. Ce ou ces derniers auront été immunisés soit par une dose identique d'un vaccin de même nature, administrée par la même voie, dix jours au moins et deux mois au plus avant l'injection du vaccin, soit par une dose suffisante d'immunosérum administrée quelques heures avant l'injection du vaccin. Relevez la température des lapins matin et soir à partir de la vingt-quatrième heure et jusqu'au cinquième jour après l'injection. Le caractère pyrogène spécifique du vaccin qui permet son identification, se traduit par une hausse de température d'au moins 1,5 °C chez les lapins non immuns uniquement.

B) Dans le cas des vaccins préparés sur cultures cellulaires et qui n'ont pas le caractère lapinisé, le sérum de porc immunisé à l'aide du vaccin à examiner neutralise le virus utilisé dans la préparation du vaccin.

ESSAI.

Innocuité :

Injectez par voie intramusculaire à trois porcelets présentant les caractéristiques des porcelets utilisés dans le choix de la souche vaccinale, dix doses du vaccin reconstitué en une seule injection. Mettez les animaux en observation pendant vingt et un jours. Le tracé thermique demeure normal et les animaux restent en bonne santé apparente et présentent une croissance normale.

Virus étrangers :

Mélangez le vaccin avec un immunosérum monospecifique. Inoculé dans des cultures cellulaires sensibles, il ne provoque pas d'effet cytopathogène.

Effectuez un essai d'hémagglutination à l'aide d'érythrocytes de poulet sur le liquide surnageant de la culture cellulaire. L'essai doit être négatif. Effectuez un essai d'hémo-adsorption sur la culture cellulaire. L'essai doit être négatif également.

Utilisez dix souris pesant chacune de 11 à 15 g. Injectez à chacune d'elles, par voie intracérébrale, 0,03 ml du vaccin reconstitué de façon qu'une dose soit contenue dans 1 ml. Mettez les animaux en observation pendant vingt et un jours. Si plus de deux souris meurent dans les 48 premières heures, répétez l'essai. Pendant la période d'observation, à partir du troisième et jusqu'au vingt et unième jour après l'injection, il ne se produit aucun effet indésirable attribuable au vaccin.

Bacteriële- en schimmelbesmetting :

Het te onderzoeken vaccin voldoet aan het onderzoek « Steriliteit », beschreven in de monografie « Vaccina ad Usum Veterinarium ». Het vaccin is vrij van mycoplasmen.

ACTIVITEIT.

De activiteit van het vaccin wordt uitgedrukt door het aantal 50 procent bescherm doses voor varkens (PD₅₀) aanwezig in de dosis, vermeld op het etiket. Het vaccin bevat ten minste 100 PD₅₀ per dosis.

Gebruik varkens die de kenmerken bezitten als beschreven bij « Keuze van de virusstam ». Injecteer intramusculair bij twee groepen van vijf varkens :

1/40 dosis te onderzoeken vaccin bij elk varken van de eerste groep;

1/160 dosis te onderzoeken vaccin bij elk varken van de tweede groep.

Gebruik twee varkens als controledieren.

Bereid de verdunningen met bufferoplossing (fysiologische) pH 7,2 R.

Inoculeer intramusculair, de veertiende dag na de injectie van het vaccin bij elk gevaccineerd varken en bij elk controledier een hoeveelheid virulent virus, die een niet gevaccineerd varken in zeven dagen doodt. Het proefvirus bestaat uit geïnfecteerd varkensbloed, proef-ondervindelijk geïnfecteerd door virus dat geen subculturen op cellen heeft ondergaan. De controledieren sterven binnen zeven dagen na de inoculatie. Observeer de gevaccineerde dieren gedurende veertien dagen. Bereken het aantal PD₅₀ aanwezig in het vaccin door middel van de gebruikelijke statistische methodes op grond van het aantal dieren die overleven zonder ziekteverschijnselen van varkenspest te vertonen.

BEWARING.

Zie de monografie « Vaccina ad Usum Veterinarium ».

Houdbaarheidsstermijn : twaalf maanden.

ETIKETTERING.

Zie de monografie « Vaccina ad Usum Veterinarium ».

Het etiket op de *recipient* en op de *verpakking* vermeldt in het bijzonder of het vaccin werd bereid op cellculturen of op konijnen.

VII. 1.3 BUFFEROPLOSSINGEN**Bufferoplossing (fysiologische) pH 7,2.**

Los op in water 8 g natriumchloride R, 0,2 g kaliumchloride R, 0,1 g waterdrijv calciumchloride R, 0,1 g magnesiumchloride R, 3,18 g natriummonowaterstoffsfaat R en 0,2 g kaliumdiwaterstoffsfaat R en verdun tot 1 000 ml met water.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 30 mei 1984.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Minister van Sociale Zaken,
J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,
F. AERTS

Contamination bactérienne et fongique :

Le vaccin à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie « Vaccina ad usum veterinarium ». Le vaccin est exempt de mycoplasmes.

ACTIVITE.

L'activité du vaccin est exprimée par le nombre de doses protectrices 50 pour cent pour porcs (DP₅₀) contenues dans la dose indiquée sur l'étiquette. Le vaccin contient au moins 100 DP₅₀ par dose.

Utilisez des porcelets présentant les caractéristiques des porcelets utilisés dans le choix de la souche vaccinale. Injectez par voie intramusculaire à deux groupes de cinq porcelets.

1/40 de la dose du vaccin à examiner à chaque porcelet du premier groupe;

1/160 de la dose du vaccin à examiner à chaque porcelet du second groupe.

Utilisez deux porcelets comme témoins.

Préparez les dilutions dans la solution physiologique tamponnée à pH 7,2 R.

Le quatorzième jour après l'injection du vaccin, inoculez par voie intramusculaire à chaque porcelet vacciné et à chaque porcelet témoin, une quantité suffisante de virus virulent qui tue en sept jours un porcelet non vacciné. La préparation du virus d'épreuve est constituée par du sang de porcs infectés expérimentalement par le virus qui n'a pas subi de passages sur cultures cellulaires. Les témoins doivent mourir dans les sept jours qui suivent l'inoculation. Mettez les animaux vaccinés en observation pendant quatorze jours. Calculez le nombre de DP₅₀ présent dans le vaccin à l'aide des méthodes statistiques habituelles et à partir du nombre d'animaux qui survivent sans présenter de symptômes de la peste porcine.

CONSERVATION

Voir la monographie « Vaccina ad usum veterinarium ».

Durée de validité : douze mois.

ETIQUETAGE.

Voir la monographie « Vaccina ad usum veterinarium ».

L'étiquetage du *recipient* et celle de l'*emballage* indiquent en particulier que le vaccin a été préparé sur cultures cellulaires ou sur lapin selon le cas.

VII. 1.3 SOLUTIONS TAMPONS**Solution physiologique tamponnée à pH 7,2.**

Dissolvez dans de l'eau 8 g de chlorure de sodium R, 0,2 g de chlorure de potassium R, 0,1 g de chlorure de calcium anhydre R, 0,1 g de chlorure de magnésium R, 3,18 g de phosphate disodique R et 0,2 g de phosphate monopotassique R et complétez à 1 000 ml avec de l'eau.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 30 mai 1984.

BAUDOIJN

Par le Roi :
Le Ministre des Affaires sociales,
J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,
F. AERTS