

F. 87 — 1299

6 JUILLET 1987. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires;

Vu la directive 81/852/CEE du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires, modifiée par la directive 87/20/CEE du 22 décembre 1986;

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

Vu l'urgence;

Considérant que la directive 87/20/CEE du 22 décembre 1986 doit être transposée dans le droit national des Etats membres avant le 1er juillet 1987;

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

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1er.** § 1er. A l'annexe 1 de l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires « Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des médicaments vétérinaires » sont apportées les modifications suivantes :

1° le point A est complété par la disposition suivante :

« 4. Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. »

2° le point B est complété par la disposition suivante :

« — des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit. »

3° le point C, 2, b, est remplacé par la disposition suivante :

« b) la description de la substance, conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets. »

§ 2. A l'annexe 2 « Essais toxicologiques et pharmacologiques » sont apportées les modifications suivantes :

1° les alinéas liminaires suivants sont insérés après le titre de l'annexe :

« La protection de l'animal en tant qu'être vivant doit être prise en considération; toutefois, il est reconnu qu'en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, une certaine toxicité et un certain risque pour l'animal sont acceptables, à condition que cette toxicité n'ait pas de conséquences sur l'homme et lorsque le traitement de l'animal est justifié par l'effet thérapeutique et/ou économique.

Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire spécifiés à l'annexe 2 de la décision du Conseil de l'Organisation de coopération et de développement économique du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques. »

2° Dans le chapitre 1er, le point B, 1, alinéa 4 est remplacé par la disposition suivante :

« Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des

N. 87 — 1299

6 JULI 1987. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

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

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 2, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 3 juli 1984;

Gelet op het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op de richtlijn 81/852/EEG van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij de richtlijn 87/20/EEG van 22 december 1986;

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

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat de richtlijn 87/20/EEG van 22 december 1986 vóór 1 juli 1987 in het nationaal recht van de Lid-Staten dient te worden omgezet;

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

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** §1. In de bijlage 1 van het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik « Analytische (Fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik » worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° het punt A wordt aangevuld met de volgende bepaling :

4. Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, die steunt op gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering bij de fabricage moet worden vermeld en gerechtvaardigd. »

2° het punt B wordt aangevuld met de volgende bepaling :

« — experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, de juistheid van het fabricageproces aantonen. »

3° het punt C, 2, b, wordt vervangen door de volgende bepaling :

« b) de beschrijving van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopée, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant product te kunnen karakteriseren. »

§ 2. In de bijlage 2 « Toxicologische en farmacologische proeven » worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° na de titel worden de hiernavolgende alinea's ingelast :

« Er moet rekening worden gehouden met de bescherming van het dier als levend wezen; erkend wordt evenwel dat inzake de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een zekere toxiciteit en een zeker risico voor het dier aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat deze toxiciteit geen gevolgen heeft voor de mens en wanneer de behandeling van het dier gerechtvaardigd is uit therapeutisch en/of economisch opzicht.

De proeven inzake veiligheid dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijken omschreven in bijlage 2 van het besluit van de Raad van de Organisatie voor economische samenwerking en ontwikkeling van 12 mei 1981 inzake de wederzijdse erkenning van gegevens voor de evaluatie van chemische produkten. »

2° In het hoofdstuk 1 wordt de vierde alinea van het punt B, 1, vervangen door de volgende bepaling :

« Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen, met name de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of

tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude. Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose - effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.»

**Art. 2.** Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

**Art. 3.** Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 6 juillet 1987.

**BAUDOUIN**

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,  
J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,  
W. DEMEESTER-DE MEYER

organen aan het licht komt; doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen. De proeven met betrekking tot de toxiciteit bij eenmalige toediening dienen zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en gegevens betreffende het verband tussen dosis en uitwerking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.»

**Art. 2.** Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

**Art. 3.** Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 6 juli 1987.

**BOUDEWIJN**

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,  
J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,  
W. DEMEESTER-DE MEYER

F. 87 — 1300

**6 JUILLET 1987.** — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain;

Vu la directive 75/318/CEE du 20 mars 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, modifiée par les directives 83/570/CEE du 26 octobre 1983 et 87/19/CEE du 22 décembre 1986;

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

Vu l'urgence;

Considérant que la directive 87/19/CEE du 22 décembre 1986 doit être transposée dans le droit national des Etats Membres avant le 1er juillet 1987;

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

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1er.** § 1. A l'annexe 1 de l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain « Essais physico-chimiques, biolo-

N. 87 — 1300

**6 JULI 1987.** — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik

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, inzonderheid op artikel 6, gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 2, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 3 juli 1984;

Gelet op het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

Gelet op de richtlijn 75/318/EEG van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lid-staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, gewijzigd bij de richtlijnen 83/570/EEG van 26 oktober 1983 en 87/19/EEG van 22 december 1986;

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

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat de richtlijn 87/19/EEG van 22 december 1986 vóór 1 juli 1987 in het nationaal recht van de Lid-Staten dient te worden omgezet;

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

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** § 1. In de bijlage 1 van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk