

DG Inspection/division Autorisations

Philippe De Buck
e-mail : welcome@afmps.be

Circulaire n° 648
À l'attention des inspecteurs des officines,
officines hospitalières et des producteurs de
matières premières

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexes	Date
				16.07.2019

Interprétation de l'arrêté royal du 11 juin 2015 réglementant les produits contenant un ou plusieurs tétrahydrocannabinols, en ce qui concerne les matières premières pour les préparations magistrales.

Madame, Monsieur,

L'arrêté royal du 11 Juin 2015¹ interdit de délivrer des préparations officinales ou magistrales contenant des tétrahydrocannabinols (THC). Cela signifie que les médicaments à base de tétrahydrocannabinols sont toujours des spécialités pharmaceutiques. En Belgique, il s'agit du médicament Sativex (THC + cannabidiol/CBD) ou, dans des cas exceptionnels (introduits par une déclaration du médecin), Epidiolex (CBD). Les autorités compétentes étudient actuellement d'autres spécialités pharmaceutiques.

Certaines matières premières pharmaceutiques telles que le cannabidiol peuvent être contaminées par des traces de tétrahydrocannabinol. Ces matières premières ne sont évidemment pas destinées à préparer des médicaments à base de tétrahydrocannabinol. Une interprétation stricte de la législation signifie toutefois que les pharmaciens ne peuvent pas délivrer de préparations magistrales avec ces matières premières. Une telle interdiction ne semble pas être le but de l'arrêté royal. La présente circulaire présente des critères pour déterminer si un pharmacien peut utiliser une matière première contaminée par du tétrahydrocannabinol dans une préparation magistrale conformément à l'arrêté royal du 11 juin 2015.

Le point de référence est la dose limite pour le delta-9-THC dans l'alimentation. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a fixé une dose de référence aiguë (ARfD)² pour le Δ 9-THC et l'acide Δ 9-THC (Δ 9-THCA) dans les denrées alimentaires de maximum 1 μ g par kg de poids corporel par jour. La dose de référence aiguë est la dose maximale de sécurité que quelqu'un peut prendre en une fois. Le comité scientifique de l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) a établi des seuils d'action³ sur la base de l'ARfD pour les denrées alimentaires d'origine animale (donc pour les animaux nourris avec du chanvre ou des dérivés de chanvre). L'ARfD servait ici de référence pour une exposition répétée.

L'ARfD peut également être appliquée à des matières premières pharmaceutiques.

Tout comme pour les denrées alimentaires, la contamination maximale admissible par du Δ 9-THC dépend de la dose journalière escomptée du médicament.

Pour le cannabidiol, par exemple, cela représente ce qui suit :

¹ Arrêté royal du 11 juin 2015 réglementant les produits contenant un ou plusieurs tétrahydrocannabinols, en ce qui concerne les matières premières pour les préparations magistrales

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2015061113&table_name=loi

² <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4141>

³ http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2017/ documents/Avis25-2017_SciCom2017-16_THC.pdf

- Les doses de cannabidiol souvent utilisées sont de 5, 10 ou 20 mg par kg de poids corporel par jour⁴.
- Pour une personne de 75 kg, cela représente une dose journalière de 375 à 1 500 mg.
- La dose journalière maximale de 1 500 mg peut donc contenir au maximum 75 microgrammes de Δ 9-THC (maximum 1 μ g de Δ 9-THC par kg de poids corporel par jour X 75 kg) : une contamination de 0,005 %.
- Une dose inférieure de 750 mg par ex. peut donc contenir au maximum 0,01 % de Δ 9-THC.
- Ces préparations ne sont normalement pas chauffées à haute température. C'est pourquoi nous n'incluons pas dans le calcul le taux de Δ 9-THCA (sous l'influence de la chaleur, le Δ 9-THCA se transforme en Δ 9-THC).

Les pharmaciens peuvent uniquement utiliser des matières premières autorisées dans les préparations officinales et magistrales. Si une matière première n'est pas autorisée, un pharmacien peut **uniquement** l'utiliser dans des **préparations magistrales** (donc uniquement sur prescription) et s'il y a un **certificat d'analyse**, délivré par un laboratoire agréé. Vous trouverez la liste des laboratoires agréés sur https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/matieres_premieres/laboratoires_agrees⁵. Les pharmaciens **ne** peuvent actuellement **pas** utiliser de cannabidiol pour fabriquer des compléments alimentaires. Cette utilisation exige en soi déjà une notification en tant que complément alimentaire. Étant donné que le CBD a le statut de novel food, la **vente de compléments alimentaires à base de CBD est actuellement interdite**.

Dans la transformation de nouvelles matières premières, c'est une nécessité absolue d'acquérir les connaissances nécessaires pour effectuer correctement des préparations, par exemple grâce à une formation continue. Le patient doit également recevoir les soins pharmaceutiques nécessaires : bien que des matières premières telles que le cannabidiol présentent un assez bon profil de sécurité, plusieurs interactions ou effets indésirables éventuels sont décrits pour le cannabidiol^{6,7,4} :

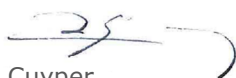
- interaction avec des enzymes du cytochrome p450 et influence connexe sur la métabolisation d'autres médicaments, tels que le clobazame et le valproate ;
- effets indésirables, tels que somnolence, perte d'appétit, diarrhée, fatigue, nausée, fièvre et convulsions ;
- paramètres hépatiques gravement perturbés (augmentation des valeurs sériques des aminotransférases), à cause desquels il peut être indiqué de surveiller la fonction hépatique.

Les pharmaciens qui délivrent du cannabidiol doivent donc surveiller ces effets indésirables et contacter le médecin traitant en cas de problèmes.

Conclusion

Utiliser des matières premières telles que le cannabidiol contenant des traces de THC pour des préparations magistrales est acceptable si le patient est exposé à maximum 1 microgramme de Δ 9-THC par kilogramme de poids corporel par jour. Si la préparation est chauffée à haute température, vous devez compter la quantité de Δ 9-THCA dans la quantité de Δ 9-THC. Ceux qui veulent traiter des patients avec des préparations à base de cannabidiol doivent acquérir les connaissances nécessaires relatives aux galéniques, propriétés pharmacologiques et effets indésirables de ces préparations. La délivrance de préparations à base de cannabidiol est uniquement autorisée comme préparation magistrale - donc sur prescription. Les préparations officinales - en vente libre donc - sont interdites.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.



Xavier De Cuyper
Administrateur général

⁴ Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E. et al. Drugs (2018) 78: 1791. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5>

⁵ https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/matieres_premieres/laboratoires_agrees

⁶ <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/WHOCBDReportMay2-2.pdf> :

⁷ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf