

DG Inspectie/afdeling Vergunningen

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

Omzendbrief nr. 648
Ter attentie van de inspecteurs van de officina's, ziekenhuisofficina's, en van producenten van grondstoffen.

Uw bericht van	Uw kenmerk	Ons kenmerk	Bijlagen	Datum 16.07.2019
-----------------------	-------------------	--------------------	-----------------	----------------------------

Interpretatie van het koninklijk besluit van 11 juni 2015 tot het reglementeren van producten die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten, voor wat betreft grondstoffen voor magistrale bereidingen.

Geachte heer
Geachte mevrouw

Het koninklijk besluit van 11 juni 2015¹ verbiedt om officinale of magistrale bereidingen af te leveren die tetrahydrocannabinolen (THC) bevatten. Dat betekent dat geneesmiddelen op basis van tetrahydrocannabinolen altijd farmaceutische specialiteiten zijn. In België is dat het geneesmiddel Sativex (THC + Cannabidiol/CBD), of in uitzonderlijke gevallen (ingevoerd via een artsenverklaring) Epidiolex (CBD). De bevoegde autoriteiten onderzoeken momenteel andere farmaceutische specialiteiten.

Bepaalde farmaceutische grondstoffen zoals cannabidiol kunnen verontreinigd zijn met een spoorhoeveelheid tetrahydrocannabinol. Deze grondstoffen zijn uiteraard niet bedoeld om geneesmiddelen op basis van tetrahydrocannabinol te bereiden. Een strikte interpretatie van de wetgeving betekent nochtans dat apothekers geen magistrale bereidingen met deze grondstoffen mogen afleveren. Zo'n verbod lijkt niet de bedoeling van het KB. Deze omzendbrief geeft criteria om te bepalen of een apotheker een grondstof verontreinigd met tetrahydrocannabinol kan gebruiken in een magistrale bereiding volgens het KB van 11 juni 2015.

Het referentiepunt is de limietdosis voor delta9-THC in voeding. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) stelde een acute referentiedosis (ARfD)² vast voor Δ 9-THC en Δ 9-THC-zuur (Δ 9-THCA) in voedingsmiddelen van maximaal 1 μ g per kg lichaamsgewicht per dag. De acute referentiedosis is de hoogste veilige dosis die iemand in één keer kan innemen. Het wetenschappelijk comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) stelde op basis van de ARfD actiedrempels³ vast voor levensmiddelen van dierlijke oorsprong (dus voor dieren gevoederd met hennep of hennepderivaten). Daarbij gold de ARfD als referentie voor herhaalde blootstelling.

De ARfD kan ook toegepast worden op farmaceutische grondstoffen. Net zoals bij voedingsmiddelen hangt de maximaal toelaatbare verontreiniging met Δ 9-THC af van de verwachte dagelijkse inname van het geneesmiddel.

¹ Koninklijk besluit van 11 juni 2015 tot het reglementeren van producten die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten, voor wat betreft grondstoffen voor magistrale bereidingen

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2015061113&table_name=wet

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

³ http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2017/ documents/Advies25-2017_SciCom2017-16_THC.pdf

Voor cannabidiol bijvoorbeeld, betekent dat het volgende:

- Vaak gebruikte dosissen cannabidiol zijn 5, 10 of 20mg per kg lichaamsgewicht per dag⁴.
- Voor een persoon van 75kg is dat een dagelijkse dosis van 375 tot 1500 mg.
- De hoogste dagelijkse dosis van 1500 mg mag dus maximaal 75 microgram Δ 9-THC (maximaal 1 μ g Δ 9-THC per kg lichaamsgewicht per dag X 75kg) bevatten: een verontreiniging van 0,005%.
- Een lagere dosis van bv. 750mg mag dan maximaal 0,01% Δ 9-THC bevatten.
- Deze bereidingen worden normaal gezien niet sterk verhit. Daarom nemen we het gehalte Δ 9-THCA niet op in de berekening (Δ 9-THCA wordt onder invloed van warmte omgezet naar Δ 9-THC).

Apothekers mogen alleen vergunde grondstoffen gebruiken in officinale en magistrale bereidingen. Als een grondstof niet vergund is, kan een apotheker ze **alleen** gebruiken in **magistrale** bereidingen (dus alleen op voorschrift) en als er een **analysecertificaat** is, afgeleverd door een erkend labo. U vindt de lijst met erkende labo's op de [website van het FAGG](#)⁵. Apothekers kunnen momenteel **geen** cannabidiol gebruiken om voedingssupplementen aan te maken. Dat vereist op zich al een notificatie als voedingssupplement. Omdat CBD de status van "novel food" heeft, is geprefabriceerde voedingssupplementen op basis van CBD verkopen momenteel **verboden**.

Het is een absolute noodzaak om bij de verwerking van nieuwe grondstoffen de nodige kennis te verwerven om bereidingen correct uit te voeren, bijvoorbeeld door een opleiding binnen de permanente vorming. De patiënt moet ook de nodige farmaceutische zorg krijgen: ook al hebben grondstoffen zoals cannabidiol een vrij goed veiligheidsprofiel, toch zijn er voor cannabidiol verschillende mogelijke interacties of bijwerkingen beschreven^{6,7,4}:

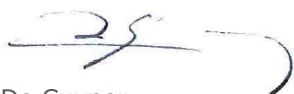
- interactie met cytochroom p450 enzymen en bijhorende invloed op metabolisatie van andere geneesmiddelen zoals clobazam en valproaat;
- bijwerkingen zoals slaperigheid, verlies van eetlust, diarree, vermoeidheid, misselijkheid, koorts en convulsies;
- ernstig verstoorde leverparameters (verhoogde serumwaarden van aminotransferasen) waardoor het aangewezen kan zijn om de leverfunctie op te volgen.

Apothekers die cannabidiol afleveren, moeten dan ook waakzaam zijn voor deze bijwerkingen en de behandelende arts contacteren bij problemen.

Besluit

Grondstoffen zoals cannabidiol met spoorhoeveelheden THC gebruiken voor magistrale bereidingen is aanvaardbaar als de patiënt aan maximaal 1 microgram Δ 9-THC per kilogram lichaamsgewicht per dag wordt blootgesteld. Als de bereiding sterk verhit wordt, moet u de hoeveelheid Δ 9-THCA bij de hoeveelheid Δ 9-THC tellen. Wie patiënten wil behandelen met bereidingen op basis van cannabidiol moet de nodige kennis verwerven over galenica, farmacologische eigenschappen en bijwerkingen van deze bereidingen. Bereidingen op basis van cannabidiol afleveren, kan enkel als magistrale bereiding - dus op voorschrift. Officinale bereidingen - vrije verkoop dus - zijn verboden.

Met beleefde groeten



Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal

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.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grondstoffen/erkende_laboratoria

⁶ <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/WHOCBDReportMay2018-2.pdf>

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