



Afdeling Registratie

Uw brief van:

Uw kenmerk:

Ons kenmerk: DGG/JVC/AL/SC

Datum: 15 /12/2004

Bijlage(n): 1

Telefoon: 02/227.55.00

Fax: 02/227.55.55

Rondschrijven nr 439
Aan de houders van een
vergunning voor het in de
handel brengen van
geneesmiddelen voor menselijk
gebruik

Betreft: Goed gebruik van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Geachte Collega, Mevrouw, Mijnheer,

Wij worden regelmatig geconfronteerd met onduidelijkheden inzake **het correct invullen** van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen. Tevens worden er aan onze diensten vele vragen gesteld in verband met **het aantal vergunningen** voor het in de handel brengen, nodig om een bepaald geneesmiddel onder verschillende presentaties (zie verder) te laten registreren.

De hierbij gevoegde richtlijnen hebben tot doel hierin duidelijkheid en uniformiteit te scheppen; dit zowel in het belang van de aanvragers van een registratie als in het belang van diegenen die de aanvraag behandelen.

Derhalve wordt u geacht om vanaf 4 januari 2004 de richtlijnen van dit 'rondschrijven nr 439' nauwgezet toe te passen:

- bij het indienen van elke nieuwe registratieaanvraag
- in het kader van iedere wijziging aan een bestaande registratie met impact op de vergunning voor het in de handel brengen
- op uitdrukkelijke vraag van het *Directoraat-generaal Geneesmiddelen (DGG)* na vaststelling van anomalieën bij een administratieve controle van monsters.

Regulariseren van bestaande vergunningen voor het in de handel brengen kan dus enkel gebeuren in het kader van de twee hoger vermelde gevallen (de aanpassing van de vergunning voor het in de handel brengen zal enkel en alleen gebeuren aan de hand van de nieuw ingediende gegevens).



Standaardtermen dienen enkel aangepast te worden bij een nieuwe registratie of wanneer de variatie een update van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) tot gevolg heeft.

I. HET AANTAL VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN GENEESMIDDELEN

1. Als **algemene regel** geldt dat een vergunning voor het in de handel brengen vereist is voor elk geneesmiddel met
 - een welbepaalde **kwalitatieve** en **kwantitatieve** samenstelling
 - onder een welbepaalde **farmaceutische vorm**
 - in een welbepaalde **verpakking**
 - een welbepaalde **vergunninghouder** .

De **kwantitatieve samenstelling** wordt als volgt gedefinieerd:

- preparaten voor éénmalig gebruik:
 - volledig gebruikt:
gedefinieerd als de in éénmaal gebruikte of toegediende dosis
 - ten dele gebruikt* (dwz dat het niet gebruikte deel wordt weggegooid):
gedefinieerd als de concentratie per volume-eenheid (/ml), per gewichtseenheid (/g)
 - preparaten voor herhaald gebruik (*):
gedefinieerd als de concentratie per volume-eenheid (/ml), gewichtseenheid (/g).
2. Volgende voorkomende gevallen kunnen echter **op één en dezelfde vergunning** voor het in de handel brengen van geneesmiddelen worden vermeld, mits rekening gehouden wordt met de volgende voorwaarden:
 - op de vergunning voor het in de handel brengen wordt duidelijk het **onderscheid** aangegeven

*

- criterium **poeders voor reconstitutie**: concentratie na reconstitutie (vb. poeder voor siroop: de concentratie zoals ze voorkomt in de siroop)
- criterium **concentraten**: concentratie vóór verdunning (vb. poeder voor concentraat: concentratie zoals ze voorkomt in het concentraat, zonder rekening te houden met latere verdunningen voor perfusies)



en

- de geneesmiddelen hebben dezelfde **kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**, alsook dezelfde **houdbaarheids- en bewaaromstandigheden**.
- Primaire, secundaire, tertiaire, ... **verpakkingen**** bestaande uit materialen met een gelijkaardige samenstelling***, die enkel verschillen in verpakkingsgrootte en/of afmeting van het recipiënt, sluiting en/of toedieningshulpmiddel
⇒ **één vergunning** voor het in de handel brengen.
- **verpakkingsgrootte:**
vb. verschillend aantal tabletten, aantal ampullen, aantal zakjes, etc.
- **afmeting van het recipiënt, sluiting en/of toedieningshulpmiddel:**
vb. glazen flessen van 100 ml, 200 ml, ... met siroop bestemd voor herhaald oraal gebruik

Uitzondering:

(1) preparaten voor éénmalig, volledig gebruik

(2) parenteralia (= steriele preparaten die door middel van injectie, infusie of implantatie worden toegediend)

⇒ **vergunning voor het in de handel brengen per verschillend volume of gewicht.**

- Omwille van het inert karakter van **(medische) gassen** met hun verpakkingsmateriaal, voor verschillende **verpakkingsmaterialen**
⇒ **één vergunning** voor het in de handel brengen.

**

- sluitingen en toedieningshulpmiddelen die in contact kunnen komen met de formulering van het eindproduct vóór toediening worden tot de primaire verpakking gerekend (vb. stop van een fles, glas van een neuspipet, etc.)
- als secundaire, tertiaire, ... verpakking wordt niet de afzonderlijke buitenverpakking (vb. kartonnen doosje, etc.) bedoeld, maar wel de verpakking die zich volledig of ten dele rond de primaire verpakking bevindt (vb. 2de zak die zich rond 1ste zak bevindt in geval van oplossingen voor intraveneuze infusie, etc.)

hiermee wordt bedoeld dat de component(en) tot dezelfde familie dienen te behoren (vb. HDPE), maar waarvan het type mag verschillen (vb. moleculair gewicht, dikte, kleur, etc.), voor zover dit geen invloed heeft op de chemische, fysische en microbiologische eigenschappen van het geneesmiddel

- vb. verschillende kleuren van glas ter bescherming van het geneesmiddel tegen licht dienen op verschillende vergunningen voor het in de handel brengen te worden vermeld
- vb. Alu/Alu en PVC/Alu blisterverpakking hebben een niet gelijkaardige samenstelling en dienen dan ook op verschillende vergunningen voor het in de handel brengen te worden vermeld



Directoraat-generaal Geneesmiddelen

- Verschillende **fabrikanten** of, in het geval van **geneesmiddelen met louter chemische bestanddelen** ^{****}, verschillende **productiemethoden** voor het afgewerkt product, enkel en alleen als elk eindproduct dezelfde specificaties heeft en hetzelfde stabiliteitsgedrag vertoont
⇒ **één vergunning** voor het in de handel brengen.
- Toevoegen van afmeet- of toedieningshulpmiddelen, adapters, medische hulpmiddelen of in het geval van verschillende sluitingen en aansluitsystemen, voor zover er geen contact mogelijk is met de formulering van het eindproduct vóór toediening en voor zover de toedieningsweg niet verschillend is
⇒ **één vergunning** voor het in de handel brengen.
vb. verschillende kleuren van flip-off-sluitingen, naaldhoezen bestaande uit verschillende soorten kunststof, etc.
vb. een voorgevulde spuit met en zonder naald

Opmerking:

voor een aanvraag van een bijkomende presentatie (zie hoger), die gecatalogeerd kan worden onder de noemer van “kleine” of “ingrijpende” wijziging van een reeds geregistreerd geneesmiddel, conform aan Verordening (EG) Nr.1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003, maar waarvoor een aparte vergunning voor het in de handel brengen vereist is, wordt enkel de vergoeding van de overeenkomende wijziging gevraagd (en dus niet de volledige vergoeding zoals voorzien bij een nieuwe registratie).

II. LAY-OUT EN INHOUD VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN GENEESMIDDELEN

De vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen dient, zoals dit tevens het geval is voor de bijsluiters, te worden ingevuld en ingediend in de taal overeenkomstig de taalrol van de vergunninghouder.

uitgezonderd voor vaccins, toxines, sera, allergeen of geneesmiddelen op basis van bloed- en plasmaderivaten en biotechnologische geneesmiddelen



De vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen dient op alle vlakken in overeenstemming te zijn met de bijsluiters, de etikettering en het registratiedossier. Hierbij wordt verwezen naar het rondschriften nr. 423 (24/02/03): “Samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Etikettering van geneesmiddelen voor menselijk gebruik”.

Deze informatie is terug te vinden op het volgende webadres:

<http://www.afigp.fgov.be>.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt gevraagd enkel die rubrieken, die voor hem zijn voorbehouden, in te vullen.

Onze dienst zal bij het afhandelen van het dossier de andere rubrieken vervolledigen en de vergunning voor het in de handel brengen officialiseren.

▪ **Samenstelling**

Er wordt aangeraden de **kwantitatieve samenstelling** van het geneesmiddel als volgt weer te geven:

(1) preparaten voor éénmalig gebruik:

de samenstelling wordt uitgedrukt zoals deze voorkomt in de verkoopsverpakking (vb. per tablet, per vial, per ampul, etc.)

(2) preparaten voor herhaald gebruik:

de samenstelling wordt uitgedrukt per volume-eenheid (ml) of per gewichtseenheid (g). Voor aërosol-preparaten, dient eveneens de kwantitatieve hoeveelheid werkzame stof per puff vermeld te worden

Gelieve, indien mogelijk, voor alle bestanddelen dezelfde eenheid aan te houden.

De namen van alle bestanddelen dienen te worden vermeld in de taal overeenkomstig de taalrol van de vergunninghouder en dit conform aan de Algemene Internationale Benaming (A.I.B.) aanbevolen door de Wereld Gezondheidsorganisatie (W.G.O.) of, bij gebrek aan A.I.B., conform aan de algemeen gangbare benaming. Elke uitzondering dient gemotiveerd te worden bij de indiening van het dossier.



Directoraat-generaal Geneesmiddelen

Indien het geneesmiddel bestaat uit meerdere 'onderdelen' in één en dezelfde buitenverpakking, dient dit als zodanig te worden weergegeven.

- vb. I. ampul met poeder: Lornoxicam a mg
Mannitol b mg
Trometamol c mg
Dinatriumedetaat d mg
- II. ampul met oplosmiddel: water voor injectie qs ad 2ml

A. Werkzame bestanddelen

- Indien het werkzaam bestanddeel als zout of hydraat voorkomt:
- de kwantitatieve samenstelling zal uitgedrukt worden per gewicht of per volume van het/de actief(ve) bestande(e)l(en) (base, zuur of anhydrische stof).
tussen haakjes kan de hoeveelheid overeenkomend met het zout of hydraat worden vermeld
vb. amlodipine (onder de vorm van besilaat): 10mg (13.89mg)
 - in geval van werkzame bestanddelen, waarvan de sterkte traditioneel reeds wordt uitgedrukt onder de vorm van een zout of hydraat, mag de kwantitatieve samenstelling uitgedrukt onder deze vorm behouden blijven
vb. diltiazem hydrochloride: 60 mg
- Voor het vermelden van het gehalte aan werkzame bestanddelen op basis van planten wordt er verwezen naar de "Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products". Deze informatie is terug te vinden op het volgende webadres:
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/gwp/281900en.pdf>.
- Voor werkzame bestanddelen die in situ gevormd worden, tijdens het fabricageproces van het eindproduct, dienen eveneens de uitgangsstoffen -zowel kwalitatief als kwantitatief- vermeld te worden.
- vb. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ x mg ref
 $\text{NaHPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y mg ref
in situ gevormd door
75% fosforzuur z mg ref
NaOH w mg ref



Directoraat-generaal Geneesmiddelen

→ Voor geneesmiddelen die enkel bestanddelen bevatten die fysisch actief zijn naast de overige excipiënten, dient het fysisch actief bestanddeel (oogdruppels; viscositeitsverhoger) als 'actief bestanddeel' genoteerd te worden op de vergunning voor het in de handel brengen.

Let wel: indien het geneesmiddel naast fysisch actieve bestanddelen ook therapeutische actieve bestanddelen bevat (oogdruppels; β -Blokker) dan wordt het therapeutisch actief bestanddeel als 'actief bestanddeel' en het fysisch actief bestanddeel bij de 'overige bestanddelen' genoteerd op de vergunning voor het in de handel brengen.

→ Indien van toepassing, dienen de optische eigenschappen van de werkzame bestanddelen vermeld te worden:

- (L) levo
- (D) dextro
- (DL) racemisch mengsel.

→ Voor parenteralia wordt aanbevolen om voor anorganische zouten (vb. $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), tussen haakjes de overeenkomende meq en/of mmol te vermelden.

→ Inzake overdoseringen en 'overfills' die gerechtvaardigd zijn en goedgekeurd werden tijdens de registratie:

- indien de overdosering werd toegevoegd ter compensatie van verlies tijdens het bewaren van het geneesmiddel, dan dient deze overdosering als volgt in de samenstelling te worden opgenomen

XXX → 100 mg*

(*excl. 10% overdosering)

- indien de overdosering werd toegevoegd ter compensatie voor verlies tijdens de fabricage van het geneesmiddel, dan dient deze overdosering niet te worden opgenomen in de samenstelling
- een overfill (= extra volume) heeft geen invloed op de samenstelling van het geneesmiddel en dient dan ook niet vermeld te worden in de samenstelling



B. Overige bestanddelen

VERPLICHTE VERMELDINGEN

- De kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van capsules en van transdermale pleisters dienen vermeld te worden.
- Drukinkt dient vermeld te worden (met referentie naar een monografie), de individuele componenten van de drukinkt dienen niet vermeld te worden (deze dienen echter wel in het chemisch-farmaceutisch dossier besproken te worden).
- Excipiënten gebruikt voor de aanpassing van de pH (vb. NaOH of HCl) dienen vermeld te worden.
- Voor samengestelde excipiënten en kleurstoffen moeten naast de naam ook de kwalitatieve samenstelling opgegeven worden.
- Gassen gebruikt bij de afvulling van injectieflacons, ampullen, etc. (vb. stikstof) dienen vermeld te worden.
- In geval van vaccins dienen productspecifieke residuen (vb. eieren, antibiotica, thiomersal, etc.) kwalitatief vermeld te worden op de vergunning voor het in de handel brengen.
- Voor een kleurstof dient het E-nummer tussen haakjes vermeld te worden.

NIET VERPLICHT TE VERMELDEN ZIJN

- Voor samengestelde smaakstoffen (vb. parfum, aroma) dienen de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling niet vermeld te worden (deze dienen echter wel in het chemisch-farmaceutisch dossier besproken te worden).

Solventen die verwijderd worden gedurende de productie van het geneesmiddel (vb. water voor granulatie, lyofilisatie, etc.) dienen niet vermeld te worden.

De excipiënten dienen te worden opgedeeld volgens de verschillende onderdelen van het geneesmiddel: vb. kern van de tablet / omhulling, inhoud capsule / capsule zelf, poeder / solvent.

**▪ Analytische referenties**

Omschrijving	Vermelding op de vergunning voor het in de handel brengen
bestanddeel getest volgens monografie gepubliceerd in een Farmacopee (Ph. Eur. of andere)	afkorting naam Farmacopee "vigerende editie"
bestanddeel getest volgens monografie gepubliceerd in een Farmacopee (Ph. Eur. of andere) + bijkomende testen (1) ^o	afkorting naam Farmacopee "vigerende editie" + bijkomende testen
bestanddeel gedeeltelijk getest volgens monografie gepubliceerd in een Farmacopee (Ph. Eur. of andere) + vervangende testen (2) ^o	afkorting naam Farmacopee "vigerende editie" + vervangende testen
bestanddeel getest volgens monografie niet gepubliceerd in een Farmacopee	"Interne monografie" (+ interne letter- / cijfercode van de monografie)

* combinatie van (1) en (2) is mogelijk

Voor actieve bestanddelen die in situ gevormd worden, dient ook verwezen te worden naar de monografie van de uitgangsstoffen.

Voor samengestelde excipiënten (vb. lakkleurstof) dient verwezen te worden naar de monografie van het mengsel.

▪ Analytische normen voor het gehalte aan werkzame bestanddelen (%)

De grenzen bij vrijgave en op het einde van de houdbaarheid moeten vermeld worden (indien ze identiek zijn, hoeven ze slechts éénmaal vermeld te worden).

De analytische normen dienen te worden uitgedrukt ten opzichte van het theoretisch gehalte zonder overdosering.

vb. indien een 10 % overdosering goedgekeurd is door de Geneesmiddelencommissie

(Kamer voor geneesmiddelen voor humaan gebruik), voor een tablet met een theoretisch gehalte van 100 mg, komt deze '100 mg gehalte' overeen met 100 %.

De analytische normen zullen de volgende zijn:

→ vrijgave: 105 % (95 % + 10 %) – 115 % (105 % + 10 %)

→ einde houdbaarheid: 95 (∞) – 115 %

(∞) ondergrens afhankelijk van de stabiliteitsresultaten en dient te worden goedgekeurd na evaluatie van het chemisch-farmaceutisch dossier



▪ **Benaming**

De benaming dient als volgt vermeld te worden:
(fantasie)naam, sterkte, farmaceutische vorm.

Bij geneesmiddelen met meer dan 1 actief bestanddeel is het aan de Geneesmiddelencommissie (Kamer voor geneesmiddelen voor humaan gebruik) om advies te verstrekken of de sterkte al dan niet deel uitmaakt van de benaming.

De farmaceutische vorm moet in overeenstemming zijn met de “Standaardtermen” gepubliceerd door “De Raad van Europa” (vigerende editie).

Er worden geen afkortingen gebruikt in de naam.

Opmerking: de standaardtermen dienen enkel aangepast te worden in geval van een variatieprocedure met een update van de SKP tot gevolg.

▪ **Specifieke kenmerken**

Volgende kenmerken dienen vermeld te worden:

- voor tabletten:
indien van toepassing de aanwezigheid van breuklijn(en)
- fysische beschrijving van het geneesmiddel:
vb. vorm, kleur, textuur, inscripties, etc. (indien van toepassing ook na reconstitutie of verdunning).

▪ **Toedieningsweg**

De toedieningsweg moet in overeenstemming zijn met de “Standaardtermen” gepubliceerd door “De Raad van Europa” (vigerende editie).

▪ **Verpakkingsmateriaal en –grootte**

Alle geregistreerde verpakkingen dienen vermeld te worden.

Het recipiënt moet in overeenstemming zijn met de “Standaardtermen” gepubliceerd door “De Raad van Europa” (vigerende editie).

Indien van toepassing, dient het aantal eenheden, gewicht en/of volume van het geneesmiddel in de verpakking gespecificeerd te worden (vb. 1 tube van x gram, 1 fles die x ml oplossing bevat, etc.).

Voor geneesmiddelen die vóór toediening steeds volgens één en hetzelfde schema dienen te worden gereconstitueerd, wordt het gewicht of volume na reconstitutie ook weergegeven (vb. 80 ml drinkbare suspensie na reconstitutie).



Directoraat-generaal Geneesmiddelen

Daarenboven dient een zo volledig mogelijke gedetailleerde beschrijving van het verpakkingsmateriaal te worden gegeven (vb. PVC, Aluminium blisterverpakking, etc.). Tenslotte dient de aanwezigheid van hulptoedieningsmiddelen (vb. spuit, lepel, etc.) vermeld te worden.

▪ **Houdbaarheidstermijn**

Volgende houdbaarheidsgegevens dienen vermeld te worden:

- houdbaarheid van het geneesmiddel in de verkoopsverpakking
- houdbaarheid na verdunning of reconstitutie (indien van toepassing)
- houdbaarheid na eerste opening van het recipiënt (indien van toepassing).

▪ **Bijzondere voorzorgen voor de bewaring**

Indien de stabiliteitsstudies uitgevoerd werden volgens de International Conference on Harmonisation (I.C.H.)-richtsnoeren, dienen de termen van bewaaromstandigheden gebruikt te worden zoals vermeld in de “Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions in the Product Information of Medicinal Products” dd. , terug te vinden op het volgend webadres:

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/gwp/060996en.pdf>.

Voor geregistreerde geneesmiddelen waarvoor geen stabiliteitsstudies werden uitgevoerd volgens de ICH-richtsnoeren dienen steeds de bewaaromstandigheden vermeld te worden die tijdens de registratie door de Geneesmiddelencommissie (Kamer voor geneesmiddelen voor humaan gebruik) goedgekeurd werden.

In sommige gevallen kunnen de bewaaromstandigheden na eerste opening of na reconstitutie veranderen. Dit dient duidelijk op de vergunning voor het in de handel brengen vermeld te worden.

▪ **Bijlage bij de vergunning voor het in de handel brengen**

• **Naam en adres van fabrikant(en), invoerder en verdeler(s) voor België**

Alle fabrikanten (indien van toepassing, zowel de administratieve als de productiesite) die tussenkomen in het productieproces van het geneesmiddel dienen met vermelding van de verschillende stadia waarin ze tussenkomen en in volgorde van tussenkomst vermeld te worden in deze bijlage (vb. fabrikant en leverancier van het werkzaam bestanddeel met vermelding Drug Master File (DMF) Active Substance Master File (ASMF) of Certificate of Suitability of the Monograph of the European Pharmacopoeia (CEP)-nummer, vigerende editie



Directoraat-generaal Geneesmiddelen

– tussenproduct – eindproduct – verpakking - lot analyse (Quality Control testing) – verantwoordelijke voor batch-release.

Ter vervanging van de gele of roze fiche dienen tevens de verdeler en invoerder van het afgewerkt product vermeld te worden.

• **Bijkomende informatie**

In het geval van steriele geneesmiddelen dienen alle stappen die bijdragen tot de steriliteit van het afgewerkte product vermeld te worden (autoclaving, droge hitte, (pre-)filtratie, aseptische bereiding, etc.).

In het geval er verschillende productieprocessen voor het afgewerkte product worden gebruikt, dient een korte beschrijving van het verschil in productiemethode vermeld te worden (flowchart: kopie van het stroomschema uit het chemisch-farmaceutisch deel van het dossier).

De blanco vergunning voor het in de handel brengen kan vrij gedownload worden op het volgend webadres:

<http://www.afigp.fgov.be/> (rubriek Archief – Formulieren)

Dit formulier wordt regelmatig geactualiseerd. U kunt steeds de datum van de laatste aanpassing vinden op het formulier.

In bijlage kan u de laatst geactualiseerde versie vinden. (Men hoeft zich slechts aan te passen aan de geactualiseerde versie bij de eerst volgende variatie, met invloed op de vergunning voor het in de handel brengen.)

Wij hopen hiermee duidelijkheid aangebracht te hebben voor wat het goed gebruik van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in België betreft.

Met de meeste hoogachting,

De Directeur-generaal,

Afdelingshoofd 'Registratie'

Apr. J. Van Calster

Dr. A. Lhoir



FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
Directoraat-generaal Geneesmiddelen