

Charlotte AMELOOT
Tel.: 32 2 524 82 52
Fax: 32 2 524 80 01
e-mail: Charlotte.Ameloot@fagg.be

Omzendbrief nr. 591
Ter attentie van de fabrikanten en
invoerders van grondstoffen

uw bericht van	uw kenmerk	ons kenmerk	bijlagen	datum
		FAGG/JH/KVL/CA		12/12/2012

Analyse, analyserapport en vervaldatum van de grondstoffen bedoeld door het KB van 19 december 1997.

Geachte heer,
Geachte mevrouw,

Uit de vragen en mededelingen van de fabrikanten en invoerders van grondstoffen blijkt dat er op het terrein heel wat onduidelijkheid bestaat over de analyses die vereist zijn op grondstoffen, over de inhoud en het toepassingsgebied van het analysecertificaat, het controlerapport en het analyserapport en over de methodologie voor het toekennen van de vervaldatum aan grondstoffen.

Deze omzendbrief heeft tot doel duidelijkheid te verschaffen en eventuele misverstanden ter zake uit de weg te ruimen, en werd opgesteld op basis van de adviezen verleend door de interne deskundigen van het Agentschap en door de leden van de Belgische Farmacopeecommissie.

Analyse van de grondstoffen

Reglementair kader:

Het koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apotheker gebruikt worden (hierna "het KB") bepaalt dat de fabrikant en invoerder ertoe gehouden zijn:

- o wat de fabrikant betreft: "aan een verantwoordelijke apotheker het daadwerkelijk toezicht toe te vertrouwen op de analyse van de verkregen grondstoffen, op de fabricage en op de analyse van de bedoelde gefabriceerde grondstoffen en op de controle van de conformiteit ervan met de bepalingen van dit besluit" (art. 8, 3^o, a);
- o wat de invoerder betreft: "de analyse en de controle van de verpakte ingevoerde grondstoffen te laten uitvoeren [...] De analyse en de controle moeten worden toevertrouwd hetzij aan een verantwoordelijke apotheker hetzij aan een laboratorium" (art. 8, 3^o, b).

Bovendien bepaalt het besluit:

- o dat de verantwoordelijke apotheker van de fabrikant of de invoerder, naargelang het geval, één of twee analyseregisters bijhoudt waarin hij zijn conclusie van conformiteit of niet-conformiteit met de weerhouden analytische referentie dateert en ondertekent (art. 8, 3^o, a);

- dat in geval van uitbesteding van de analyses aan een erkend laboratorium, de verantwoordelijke van het laboratorium zijn conclusie van conformiteit met de weerhouden analytische referentie dateert en ondertekent (art. 8, 3°, b); en
- dat in geval van uitbesteding van de analyses aan de fabrikant van de verpakt ingevoerde grondstoffen, de verantwoordelijke van de fabrikant zijn conclusie van conformiteit met de weerhouden analytische referentie dateert en ondertekent (art. 8, 3°, b).

Het moet duidelijk zijn dat de verantwoordelijke persoon van de fabrikant, van de invoerder en van het laboratorium slechts kunnen tekenen voor conformiteit indien alle analyses vermeld in de betreffende analytische referentie werden uitgevoerd.

Bijgevolg is de **algemene regel** voor de analyses vereist op grondstoffen:

- wat de analyse van de verkregen grondstof betreft, dus de bulk (door de fabrikant, ev. uitbesteed aan een erkend laboratorium):
 - volledige analyse volgens de (goedgekeurde) analytische referentie van een mengstaal van de partij bulk, en
 - volledige identificatie volgens de (goedgekeurde) analytische referentie van elke verpakking van de partij bulk;
- wat de analyse van de verpakte grondstof (door de fabrikant of invoerder ev. uitbesteed aan een erkend laboratorium) betreft:
 - volledige identificatie volgens de (goedgekeurde) analytische referentie op een representatief aantal verpakkingen van de partij verpakte grondstof.

Adviezen in dit verband:

- De identiteitsreactie(s) moet(en) toelaten om de bedoelde grondstof eenduidig te onderscheiden van andere grondstoffen, en dus om aan te tonen dat geen enkele recipiënt van de bulk of van de verpakte grondstof een andere grondstof bevat dan de bedoelde grondstof.

Wanneer een volledige identificatie uitgevoerd wordt op een mengstaal van de bulk, wordt de kans om de aanwezigheid van een andere grondstof aan te tonen des te kleiner naarmate meer recipiënten van de bulk in rekening gebracht worden in het mengstaal.

Volledige identificatie op alle recipiënten van de binnengekomen partij bulkgrondstof en op een representatief aantal verpakkingen van de partij verpakte grondstof is bijgevolg noodzakelijk, zelfs wanneer een volledige analyse uitgevoerd wordt op een mengstaal van de bulk.

- Andere technieken (bv. IR-spectrofotometrie) dan de identiteitsreactie(s) beschreven in de goedgekeurde analytische referentie kunnen aanvaard worden indien door validatie aangetoond wordt dat ze minstens even discriminerend zijn als de goedgekeurde identiteitsreactie(s).

Besluit:

- In eerste instantie kan niet afgeweken worden van de **algemene regel** dat er steeds een volledige identificatie moet gebeuren volgens de (goedgekeurde) analytische referentie op een monster van elke recipiënt van de bulk en op een representatief aantal monsters van de verpakte grondstof, zelfs nadat een volledige analyse volgens de analytische referentie uitgevoerd werd op een mengstaal van de bulk.

- **Elke afwijking** op de algemene regel moet door de fabrikant / invoerder gerechtvaardigd en gevalideerd worden, naargelang de gevraagde afwijking rekening houdend met:
 - o het aantal te analyseren recipiënten van de bulk;
 - o het discriminerend vermogen van de voorgestelde alternatieve identiteitsreactie(s) ten opzichte van de identiteitsreacties in de (goedgekeurde) analytische referentie.

Analysecertificaat, controleverslag, analyserapport, erkend laboratorium

Reglementair kader:

Het KB definieert deze begrippen als volgt:

- o **laboratorium**: een laboratorium erkend door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft voor de analyse en de controle van geneesmiddelen of opgenomen in de Europese lijst van officiële controlelaboratoria;
- o **analysecertificaat**: een document dat de resultaten van de identiteits- en kwaliteitscontroles van de partij grondstof beschrijft, uitgevoerd in overeenstemming met de methodes die beantwoorden aan de huidige wetenschappelijke kennis. Het wordt verschaft door een laboratorium. De verantwoordelijke van het laboratorium dateert en ondertekent zijn conclusie van conformiteit met de weerhouden analytische referentie;
- o **controleverslag**: een document dat de resultaten van de identiteits- en kwaliteitscontroles van de partij grondstof beschrijft, uitgevoerd in overeenstemming met de methodes die beantwoorden aan de huidige wetenschappelijke kennis. Het wordt verschaft door een persoon die voldoet aan de criteria voorzien in art. 6, § 3, 3°. Deze dateert en ondertekent zijn conclusie van conformiteit met de weerhouden analytische referentie.

Hoewel niet gedefinieerd in het KB, moet onder analyserapport worden verstaan: een document dat de resultaten van de identiteits- en kwaliteitscontroles van de partij grondstof beschrijft, uitgevoerd in overeenstemming met de methodes die beantwoorden aan de huidige wetenschappelijke kennis en verschaft door de verantwoordelijke apotheker van de in België gevestigde fabrikant of invoerder. Deze dateert en ondertekent zijn conclusie van conformiteit met de weerhouden analytische referentie.

Adviezen in dit verband:

Rekening houdend met de reglementaire bepalingen en met bovenvermelde conclusies in verband met de analyse van de grondstoffen:

- is het noodzakelijk dat het analysecertificaat, het controleverslag en het analyserapport **alle** analyses, zoals opgenomen in de analytische referentie, vermelden;
- is het noodzakelijk dat het analysecertificaat, het controleverslag en het analyserapport steeds gedateerd en ondertekend worden door een persoon die bevoegd is volgens de vigerende wetgeving in de betreffende Lidstaat;
- is het noodzakelijk, in geval van invoer van verpakte grondstoffen, dat de partijen ingevoerde grondstoffen vergezeld zijn van het analysecertificaat of controleverslag met betrekking tot de volledige analyse uitgevoerd op de bulk, en van het analysecertificaat of controleverslag met betrekking tot de volledige identificatie uitgevoerd op de verpakte grondstof;
- herinneren wij eraan dat niet-vergunde grondstoffen slechts door de officina-apotheker gebruikt mogen worden indien de verpakkingen in de handel gebracht werden vergezeld van het analysecertificaat van een erkend laboratorium of, indien de leverancier gevestigd is in een andere Lidstaat, van een laboratorium opgenomen in de Europese lijst van officiële controlelaboratoria (OMCL-laboratorium).

Laboratoria die gevestigd zijn in een andere Europese lidstaat, maar niet opgenomen zijn in de Europese lijst van officiële controlelaboratoria, kunnen beschouwd worden als gelijkwaardig aan een in België erkend laboratorium, na indiening en goedkeuring van de volgende documenten:

- een bewijs dat het betreffende laboratorium een onafhankelijk laboratorium is: aan de hand van de statuten en door middel van een onafhankelijkheidsverklaring van het laboratorium dat aantoonst dat de directie, noch het personeel dat belast is met de analyses rechtstreeks, noch onrechtstreeks betrokken is bij een firma die een vergunning heeft voor de fabricage of de invoer van geneesmiddelen of grondstoffen,
- een geldig certificaat van goede fabricagepraktijken (GMP-certificaat),
- een bewijs dat het betreffende laboratorium onderworpen is aan regelmatige inspecties, bijvoorbeeld door middel van het laatste certificaat van goede fabricagepraktijken,
- de naam en kwalificaties van de persoon die aan het hoofd staat van het laboratorium.

Na beoordeling van de ingediende documenten en informatie zal het FAGG de erkenning al dan niet als gelijkwaardig beschouwen als de erkenning toegekend aan een Belgisch laboratorium in het kader van het Koninklijk Besluit van 22.09.1966 betreffende de voorwaarden en modaliteiten tot erkenning van de laboratoria voor ontleding van en controle op de geneesmiddelen. De lijst van laboratoria die beschouwd worden als gelijkwaardig aan een in België erkend laboratorium zal meegedeeld worden op de website van het FAGG.

Laboratoria, andere dan erkende laboratoria (of aanvaard als gelijkwaardig aan een in België erkend laboratorium) of OMCL-laboratoria, kunnen geen analysecertificaat bezorgen zoals bedoeld in het KB, en zijn evenmin gerechtigd om te beslissen over de conformiteit of niet-conformiteit van de niet-vergunde grondstoffen.

Verklaring: in geval van afwezigheid van een goedgekeurde monografie is het erkend of OMCL-laboratorium verantwoordelijk voor de beslissing over de conformiteit of niet-conformiteit van de niet-vergunde grondstof. Bijgevolg moet dit laboratorium in volle onafhankelijkheid beslissen over de analyses die moeten worden uitgevoerd om de grondstof als conform te kunnen beschouwen.

Indien het door de firma aangeduid erkend laboratorium analyses uitbesteedt aan één of meerdere andere, erkende laboratoria, beslist nog steeds het door de firma aangeduid erkend laboratorium over de analyses die moeten worden uitgevoerd om de grondstof als conform te kunnen beschouwen en blijft het door de firma aangeduid erkend laboratorium verantwoordelijk voor de uiteindelijke beslissing van conformiteit of niet-conformiteit.

Indien de niet-vergunde grondstof geanalyseerd wordt door verschillende laboratoria (erkende, of beschouwd als gelijkwaardig, of OMCL) moeten verschillende analysecertificaten bij de grondstof gevoegd worden.

Partijnummer

Reglementair kader:

Het KB definieert het partijnummer als: "een geheel van cijfers en één letter dat de datum aangeeft waarop de te nummeren grondstof werd geanalyseerd".

Advies in dit verband:

Met de datum waarop de te nummeren grondstof werd geanalyseerd, wordt bedoeld: de datum van de analyse van de partij bulk.

Houdbaarheidstermijn en vervaldatum.

Definities:

Op grond van de wetenschappelijke basisprincipes wordt de vervaldatum gedefinieerd als: "de datum die wordt vastgelegd op de productiedatum en die aangeeft wanneer de grondstof vervalst, rekening houdend met de houdbaarheidstermijn. Deze termijn wordt bepaald aan de hand van stabiliteitsstudies.";

waarbij:

- o onder productiepartij verstaan wordt: "homogene massa die voortkomt uit eenzelfde synthese, extractie, menging of gelijk welke andere geschikte productiemethode van grondstoffen, met inbegrip van de homogene massa verkregen uit eenzelfde productie van de enkelvoudige substanties die deel uitmaken van de bedoelde grondstoffen";
- o onder productie verstaan wordt: "de vervaardiging door synthese, door extractie, door menging of door gelijk welke andere geschikte productiemethode van de bedoelde grondstoffen, met inbegrip van de homogene massa verkregen uit eenzelfde productie van de enkelvoudige substanties die deel uitmaken van de bedoelde grondstoffen".

Adviezen in dit verband:

- Het is duidelijk dat de producent, en de eventuele leveranciers tussen producent en fabrikant, van een grondstof gekend moeten zijn.

Het is bijgevolg noodzakelijk dat ook de productiedatum van een partij grondstof gekend is.

Fabrikanten en invoerders zijn er dan ook toe gehouden de nodige inspanningen te leveren om de identiteit van elke producent en de productiedatum van de gefabriceerde of ingevoerde partijen grondstoffen te kennen. Op basis van die kennis moet de **vervaldatum** vastgelegd worden vanaf de **productiedatum**.

Ter vergelijking: in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen of van de registratie van een geneesmiddel moet de producent van de actieve bestanddelen gekend zijn en wordt de vervaldatum van deze bestanddelen vastgelegd vanaf hun productiedatum.

- Wat de enkelvoudige grondstoffen betreft, moet rekening worden gehouden met het feit dat de mogelijke afbraak van een grondstof begint op de dag waarop de laatste synthesestap is volbracht (dus effectieve productie van de eigenlijke grondstof). Vanaf dat moment kunnen onder invloed van allerlei externe factoren afbraakproducten worden gevormd die mogelijk een stijgende trend vertonen.

Rekening houdend met de mogelijke vorming en toenemende concentratie van afbraakproducten enerzijds en met hun normen zoals vastgelegd in de analytische referentie anderzijds, bestaat de enige wetenschappelijk aanvaardbare mogelijkheid erin om de **vervaldatum** vast te leggen vanaf de **productiedatum**.

Indien de vervaldatum zou vastgelegd worden vanaf de analyzedatum (datum van analyse door de fabrikant van de productiepartij) of vanaf de fabricagedatum (datum van fabricage waarbij onder fabricage begrepen wordt: het verdelen, het verpakken en de presentatie van de bedoelde grondstoffen, behalve indien deze verrichtingen worden uitgevoerd door de officina-apotheker met het oog op de aflevering in detail), kunnen de afbraakproducten in kwestie boven de aanvaarde (en normaal gezien gekwalificeerde) specificatie liggen. Dit kan een gevaar voor de volksgezondheid betekenen.

Wanneer meerdere partijen van de bulkgrondstof gemengd worden, moet steeds met de oudste partij (worst case) rekening moeten houden. Dit is ook van toepassing voor **plantenextracten**.

- Wat de **samengestelde grondstoffen** betreft, moet de productiedatum van de samengestelde grondstof genomen worden als uitgangsdatum voor de berekening van de vervaldatum.

Hierbij kan men zich baseren op *CPMP/QWP/072/96 Note of Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form*.

Dit gaat tevens op voor **plantenextracten** waaraan excipiëntia werden toegevoegd omwille van standaardisatie of farmacotechnologische redenen. Hierbij moet de productiedatum van het finale extract als uitgangsdatum worden genomen voor de berekening van de vervaldatum.

- Ook omwille van de volgende redenen is het onaanvaardbaar om de vervaldatum vast te leggen vanaf de fabricagedatum:
 - Wanneer zou worden uitgegaan van de fabricagedatum, zou de voorgestelde houdbaarheid in sommige gevallen extreme waarden kunnen aannemen die in geen geval nog overeenkomen met de werkelijke houdbaarheidstermijn van de grondstof.
 - Indien uit eenzelfde partij bulk, met welbepaald partijnummer, meerdere partijen grondstoffen verpakt worden, zou aan elk van die partijen verpakte grondstof met hetzelfde partijnummer een andere vervaldatum toegekend worden. Ook dit is in strijd met de realiteit dat niet de datum van fabricage, maar wel de datum van productie van de bulk en de aard van het verpakkingsmateriaal van bulk en verpakte grondstof bepalend zijn voor de houdbaarheid. Fabricagepartijen die van één en dezelfde bulk afkomstig zijn, moeten dus dezelfde vervaldatum vertonen.

Een voorbeeld werd opgenomen in onderstaande tabel.

- De **houdbaarheidstermijn (shelf life)** moet worden bepaald aan de hand van een stabiliteitsstudie, uitgevoerd op de bulk grondstof conform de Europese richtsnoeren in verband met stabiliteitsstudies op "drug substances" (referenties *Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products - CPMP/ICH/2736/99* en "*Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products - CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr*):
 - in de verpakking waarmee de **bulk** in de handel gebracht en bewaard wordt (*cfr. punt 2.1.4 in bovenvermelde referenties*), en waarbij deze wordt bewaard volgens de bewaarvoorwaarden gepreciseerd in de betreffende monografie (*cfr. punt 2.1.7 in bovenvermelde referenties*);
 - waarbij relevante elementen van de stof die tijdens de bewaring kunnen veranderen en de kwaliteit, veiligheid en/of doeltreffendheid van de stof kunnen aantasten, gecontroleerd worden;
 - door middel van fysische, chemische, microbiologische and biologische testen die toelaten om eventuele degradatieproducten en andere relevante stabiliteitsindicatoren aan te tonen.

De houdbaarheidstermijn moet worden nagaan hetzij door de producent, hetzij door de fabrikant of invoerder. De fabrikant dient evenwel aan te tonen dat de recipiënt waarin de grondstof aan de officina-apotheker afgeleverd wordt, ten minste een even goede bewaring verzekert als het verpakkingsmateriaal van de bulk.

Naar analogie met bovenvermelde aanbevelingen wordt de **houdbaarheidstermijn** gedefinieerd als zijnde "de periode waarbinnen verwacht wordt dat de stof voldoet aan alle specificaties in de (goedgekeurde) analytische referentie wanneer de stof bewaard wordt volgens de bewaarvoorwaarden opgenomen in de (goedgekeurde) analytische referentie".

Besluit:

- Het is noodzakelijk dat de **vervaldatum** van **enkelvoudige grondstoffen**, zowel actieve bestanddelen als excipiëntia, vastgelegd wordt vanaf de **productiedatum**, rekening houdend met de houdbaarheidstermijn. Wanneer meerdere partijen grondstof met elkaar gemengd worden, wat onder meer het geval is bij plantenextracten, moet uitsluitend met de oudste partij rekening worden gehouden.
- Voor **samengestelde grondstoffen** moet de **productiedatum** van de samengestelde grondstof als uitgangspunt genomen worden voor het vastleggen van de **vervaldatum**.
- De **houdbaarheidstermijn (shelf life)** moet worden bepaald aan de hand van een stabiliteitsstudie, uitgevoerd conform de Europese richtsnoeren in verband met stabiliteitsstudies op "drug substances" (referenties *Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products - CPMP/ICH/2736/99* en "*Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products - CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr*").
- **Heranalyse van verpakte grondstoffen** met de bedoeling de houdbaarheidstermijn te verlengen, is niet mogelijk.

Heranalyse van de bulk met de bedoeling de houdbaarheidstermijn te verlengen, is niet mogelijk. Heranalyse, zoals bedoeld in de definitie van "re-test period" in bovenvermelde richtsnoer, veronderstelt immers het **onmiddellijk gebruik** van de stof na heranalyse wat nooit het geval is met de grondstoffen die vallen onder het toepassingsgebied van het KB.

Met beleefde groeten,



Xavier De Cuyper

Administrateur-generaal

Voorbeeld:

Grondstof met een houdbaarheidstermijn van 5 jaar.

Limiet gespecificeerde onzuiverheid A: 0,2 %

	datum handeling	vervaldatum bulk (reële ouderdom grondstof op vervaldatum) (concentratie onz. A op vervaldatum)	vervaldatum verpakte grondstof met zelfde partijnummer: 08A05 (reële ouderdom grondstof op vervaldatum) (concentratie onz. A op vervaldatum)		
			productiedatum als uitgangspunt	datum analyse bulk als uitgangspunt	fabricagedatum als uitgangspunt
productie (synthese)	5/1/2008	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)		
analyse van de bulk door de fabrikant	5/1/2010	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2015 (7 jaar) (0,21 %)	
1 ^{ste} fabricagedatum (1 ^{ste} partij verpakte grondstof)	5/2/2010	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2015 (7 jaar) (0,21 %)	5/2/2015 (7 jaar + 1 maand) (0,21 %)
2 ^{de} fabricagedatum (2 ^{de} partij verpakte grondstof)	5/2/2012	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2013 (5 jaar) (0,15 %)	5/1/2015 (7 jaar) (0,21 %)	5/2/2017 (9 jaar + 1 maand) (0,27 %)