

Beleidsdocument
**Guideline on the excipients in the label and the
package leaflet of medicinal products for human use
(Nederlandse vertaling) + toelichting**

MEB 8
11 september 2018

I. Inleiding

In dit beleidsdocument is de Nederlandse vertaling van de 'Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use' van de Europese Commissie opgenomen. De Engelse tekst is te vinden op https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf

De 'Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' bevat een Annex met een lijst van hulpstoffen die op de verpakking vermeld dienen te worden en geeft aan welke informatie omtrent de hulpstoffen in de bijsluiter moet worden opgenomen

De Nederlandse vertaling van de Annex is gepubliceerd is op http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

In dit beleidsdocument in is hoofdstuk III een toelichting op de Annex van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) opgenomen, waarin het beleid van het CBG omtrent implementatie en interpretatie van de Annex wordt toegelicht.

II. Richtsnoer over Hulpstoffen op de verpakking en in de bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik

Inleiding

Dit is een richtsnoer van de Commissie krachtens artikel 65 van Richtlijn 2001/83/EG. Het bevat waarschuwingen met betrekking tot de aanwezigheid van bepaalde hulpstoffen in geneesmiddelen. Homeopathische geneesmiddelen die via een bijzondere vereenvoudigde registratieprocedure zijn goedgekeurd worden in dit richtsnoer niet behandeld, aangezien voor dergelijke homeopathische producten specifieke verpakkingseisen bestaan volgens artikel 69. Hoewel dit niet in dit richtsnoer aan bod komt, kan informatie in de Annex gebruikt worden indien relevant voor deze vereenvoudigde procedures.

Artikel 54(d) vereist dat voor parenteralia, producten voor lokaal gebruik of oogheelkundige producten alle hulpstoffen vermeld dienen te worden op de buitenverpakking, of, wanneer er geen buitenverpakking is, op de directe verpakking. Ook vermeldt artikel 54(d) dat hulpstoffen met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect en die vermeld zijn in de krachtens artikel 65 door de Commissie te publiceren richtsnoeren, vermeld moeten worden op de buitenverpakking van alle geneesmiddelen, of wanneer er geen buitenverpakking is, op de directe verpakking..

In artikel 59(1)(f)(iv) is bepaald dat in de bijsluiter een volledig overzicht van de werkzame stof(fen) en de hulpstoffen moet worden vermeld. In artikel 59(1)(c) is bepaald dat de bijsluiter informatie moet bevatten die nodig is voordat het product wordt gebruikt. In artikel 59(2)(c) is bepaald dat deze informatie de lijst van hulpstoffen moet omvatten, waarover kennis belangrijk is om het product doelmatig en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 65(e) door de Commissie te publiceren richtsnoeren nader omschreven.

Artikel 59(1) vereist dat de bijsluiter in overeenstemming moet zijn met de SmPC (productinformatie) en dient te worden opgesteld in overeenstemming met de SmPC. Derhalve dient de informatie in beide documenten consistent te zijn.

Doel

Dit richtsnoer is bestemd voor gebruik door bevoegde autoriteiten, aanvragers van een handelsvergunning van geneesmiddelen en registratiehouders. De 'guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' bevat een Annex met een lijst van hulpstoffen die op de verpakking vermeld dienen te worden en geeft aan welke informatie omtrent de hulpstoffen in de bijsluiter (en de SmPC) moet worden opgenomen. De Nederlandse vertaling van deze Annex is gepubliceerd op http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

Dit richtsnoer is niet van toepassing op deze stoffen wanneer zij als werkzame stoffen worden gebruikt.

Definities en voorbeelden

In het algemeen kunnen hulpstoffen gedefinieerd worden als de bestanddelen van de farmaceutische vorm die worden ingenomen door of worden toegediend aan de patiënt, anders dan de werkzame stof.

Volgens de bijlage van Richtlijn 2001/83/EG kunnen tot dergelijke bestanddelen gerekend worden:

- kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen (adjuvants), stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaak- en geurstoffen etc.,
- de bestanddelen van de omhulling van de geneesmiddelen – capsules, gelatinecapsules, capsules voor rectale toediening etc. – die oraal of op andere wijze aan de patiënt worden toegediend.

Andere voorbeelden zijn onder meer:

- mengsels van hulpstoffen, bijvoorbeeld gebruikt bij directe compressie of in een filmcoating of een polijstmiddel bij producten voor een orale toediening
- bestanddelen van transdermale pleisters
- middelen om de pH in te stellen
- de bestanddelen van drukinkt, gebruikt voor de markering van de orale toedieningsvorm
- aanwezige verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld in kruidenextracten of vitamineconcentraten
- de bestanddelen in een mengsel van chemisch verwante verbindingen (bijvoorbeeld conserveermiddelen).

Bepaalde restanten van stoffen die ontstaan als gevolg van het fabricageproces, verontreinigingen, resten van oplosmiddelen, afbraakproducten etc., zijn in de context van dit richtsnoer echter niet in deze definitie opgenomen.

In het algemeen geldt dat hulpstoffen 'inert' moeten zijn. Hoewel het wenselijk is dat hulpstoffen zelf weinig of geen farmacologische werking hebben, hebben sommige onder bepaalde omstandigheden een erkende werking of een erkend effect. Derhalve dienen aanvragers en registratiehouders te waarborgen dat de hulpstoffen in de formulering van hun geneesmiddelen op de juiste wijze gebruikt worden ten opzichte van de informatie in de bijlage.

Nomenclatuur

Het volgende is van toepassing op de namen van alle hulpstoffen op de verpakking, in de bijsluiters en in de SmPC.

1. Voor individuele hulpstoffen dienen geen merknamen te worden gebruikt. Hulpstoffen dienen te worden aangeduid met hun "international nonproprietary name" (INN of INN modified (INN^M)), de benaming die in de Europese Farmacopee is vermeld of, indien dit niet mogelijk is, met hun algemeen aanvaarde naam, of bij gebrek hieraan, de chemische naam
2. De naam van hulpstoffen die in de bijlage zijn vermeld, moet vergezeld gaan van het E-nummer, indien dit bestaat. Men kan volstaan met een vermelding van alleen het E-nummer op de verpakking, op voorwaarde dat de volledige naam en het E-nummer worden vermeld in de patiëntenbijsluiters in de rubriek waar de volledige kwalitatieve samenstelling wordt vermeld.¹
3. Eigen smaak- en geurstoffen mogen in algemene bewoordingen worden vermeld (bijv. 'sinaasappelsmaakstof', 'citrusgeurstof'). Bekende hoofdbestanddelen of bestanddelen die een erkende werking of een erkend effect hebben, dienen specifiek te worden vermeld.
4. Voor hulpstoffen die behoren tot een chemische groep die in de Annex wordt genoemd, maar niet specifiek vermeld worden (bv andere zoutvormen of gerelateerde chemische structuren), dient de betreffende informatie in de productinformatie te worden vermeld, of dient er onderbouwd te worden waarom dit niet nodig is.
5. Chemisch gemodificeerde hulpstoffen dienen als zodanig te worden aangeduid om verwarring met de niet-gemodificeerde hulpstof te voorkomen (bijvoorbeeld gepregelatiniseerd zetmeel).
6. Middelen om de pH in te stellen dienen onder vermelding van hun naam en eventueel een beschrijving van de werking te worden vermeld, bijvoorbeeld zoutzuur voor pH-instelling.
7. Alle bestanddelen van samengestelde hulpstoffen of mengsels dienen te worden vermeld, opgesomd onder een algemene beschrijvende term, bijvoorbeeld drukinkt die x, y, z bevat. Op de verpakking mag een algemene beschrijvende term worden gebruikt, mits in de bijsluiters nadere informatie wordt verstrekt. Alle bestanddelen met een erkende werking of een erkend effect dienen op de verpakking te worden vermeld.

¹ E number assigned to food additives in accordance with Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (OJ L 354, 31.12.2008, p. 16)

- Afkortingen van hulstoffen dienen in principe niet te worden gebruikt. Indien er weinig ruimte is op de verpakking, kunnen afkortingen of Latijnse namen voor hulpstoffen worden gebruikt, op voorwaarde dat de volledige naam van de hulpstof vermeld wordt in de SmPC en bijsluiter.

Hulpstoffen op de verpakking

Volgens Richtlijn 2001/83/EG moeten alle hulpstoffen in parenteralia, producten voor lokaal gebruik en oogheelkundige producten op de buitenverpakking worden vermeld (of als er geen buitenverpakking is, op de directe verpakking). Producten voor lokaal gebruik omvatten alle geneesmiddelen die uitwendig op de huid worden aangebracht, longproducten die door middel van inhalatie in de long worden toegediend en alle geneesmiddelen die worden aangebracht op de slijmvliezen van mond, neus, rectum of vagina, d.w.z. waarvan de toediening lokaal of transdermaal kan plaatsvinden.

Bij alle andere geneesmiddelen dienen alleen de hulpstoffen die een erkende werking of een erkend effect hebben en die in het richtsnoer van de Commissie zijn opgenomen op de verpakking te worden vermeld. Dergelijke hulpstoffen zijn vermeld in de Annex.

Indien een geneesmiddel één of meerdere van deze stoffen bevat, dan dienen deze onder vermelding van hun naam en E-nummer, indien van toepassing, op de verpakking te worden vermeld, tezamen met een verwijzing als: "Lees de bijsluiter voor verdere informatie".

Hulpstoffen in de bijsluiter

Volgens artikel 59(1)(f)(iv) van Richtlijn 2001/83/EG, dienen alle hulpstoffen onder vermelding van hun naam in de bijsluiter te worden vermeld. Derhalve dienen alle hulpstoffen zoals aangeduid in de paragraaf Definities en voorbeelden hierboven, te worden vermeld in overeenstemming met de nomenclatuur zoals gedefinieerd in dit richtsnoer.

In overeenstemming met de bepalingen van artikel 59(1)(c)(iv) van Richtlijn 2001/83/EG geeft de vierde kolom van de bijlage informatie over de betreffende hulpstof. De tekst van deze informatie dient in duidelijke en patiëntvriendelijke bewoordingen te worden vermeld. Echter, rekening houdend met het feit dat de aanvragers een verschillende huisstijl voor hun bijsluiters kunnen hanteren, is het niet vereist dat de informatie in de bijlage woordelijk wordt overgenomen in de bijsluiter. De aanvragers mogen dus hun eigen stijl kiezen om deze informatie aan de patiënt te presenteren, bijvoorbeeld in een 'directe' of een 'indirecte' stijl, mits adequaat onderbouwd (bv door user-testen). De inhoud of betekenis van de tekst mag niet gewijzigd worden.

Wanneer volgens de bijlage een waarschuwing of een mededeling noodzakelijk is, moet duidelijk uit de bijsluiter en de SmPC blijken dat deze informatie verband houdt met de aanwezigheid van een specifieke hulpstof. Er mag voor de patiënt geen twijfel bestaan of de waarschuwing betrekking heeft op de hulpstof of de werkzame stof.

Bij een aantal van de hulpstoffen in de bijlage kan de informatie die in de bijsluiters moet worden opgenomen verband houden met meer dan een rubriek van de bijsluiters, bijvoorbeeld invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zwangerschap en borstvoeding, en bijwerkingen. Om de presentatie in de bijsluiters te vereenvoudigen, dient deze informatie slechts eenmaal te worden vermeld. Om te voorkomen dat de patiënt belangrijke en relevante informatie over het hoofd ziet, kan het nodig zijn om vanuit andere rubrieken in de bijsluiters te verwijzen naar de rubriek met waarschuwingen over de hulpstof. In het geval van ethanol zal het bijvoorbeeld nodig zijn om in de rubrieken die gaan over invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zwangerschap en borstvoeding, informatie met betrekking tot kinderen, etc. te verwijzen naar de rubriek met waarschuwingen over de hulpstoffen.

Implementatie van de nieuwe teksten voor hulpstoffen genoemd in de Annex

1. Voor nieuwe aanvragen geldt dat de informatie geïmplementeerd moet worden zoals vermeld in de laatste herziening van de Annex.
2. Voor bestaande handelsvergunningen, afgegeven vóór publicatie van de herziene Annex:
 - Handelsvergunninghouders worden aangemoedigd om de eerstvolgende regulatoire procedure die betrekking heeft op de productinformatie (bv renewal, line extension, type II variatie, type IB variatie) te gebruiken om nieuwe teksten te implementeren, waar van toepassing, in overeenstemming met de herziene Annex.
 - Voor producten waarvoor geen regulatoire activiteiten voorzien zijn, dienen handelsvergunninghouders een type IB variatie (of een artikel 61(3) notificatie, waar van toepassing) in te dienen, binnen 3 jaar na publicatie van de herziene Annex.

III. Toelichting van het CBG op de annex

De 'Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' bevat een Annex met een lijst van hulpstoffen die op de verpakking vermeld dienen te worden en geeft aan welke informatie omtrent de hulpstoffen in de bijsluiter moet worden opgenomen.

De Nederlandse vertaling van de Annex is gepubliceerd is op http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Scientific_guideline/2009/09/W_C500003412.pdf.

De Annex is als volgt gestructureerd:

Naam

Dit is de naam van de hulpstof. Waar mogelijk de INN of de nomenclatuur van de Europese Farmacopee gebruiken, inclusief het E-nummer, indien van toepassing.

Bijgewerkt op [datum]

Indien van toepassing, wordt hier de datum vermeld waarop de informatie in de kolom is bijgewerkt. Deze datum dient in acht te worden genomen voor de implementatietijdslijnen.

Toedieningswijze

De toedieningswijze wordt vermeld omdat de informatie afhankelijk kan zijn van de wijze van toediening, bijvoorbeeld voor benzalkoniumchloride is de informatie met betrekking tot bronchospasme alleen van toepassing bij inhalatie.

Drempelwaarde

De drempelwaarde is een waarde waarbij of waarboven het noodzakelijk is de genoemde informatie te vermelden. Het is dus niet een veiligheidslimiet die aangeeft hoeveel hulpstof het product mag bevatten.

Het is algemeen aanvaard dat hulpstoffen wellicht alleen boven een bepaalde 'dosis' een werking vertonen. Deze mogelijke werking is in acht genomen bij de beoordeling van het product.

Tenzij anders vermeld zijn de drempelwaarden uitgedrukt als een maximale dagelijkse dosis van de hulpstof in kwestie, in te nemen als onderdeel van een geneesmiddel.

Een drempelwaarde van 'nul' betekent dat het noodzakelijk is de informatie in alle gevallen dat de hulpstof in het geneesmiddel aanwezig is te vermelden.

Informatie voor de bijsluiter

Deze informatie dient hier in een eenvoudige vorm, in duidelijke en patiëntvriendelijke bewoordingen te worden vermeld.

De tekst verwijst vaak naar de term 'per dosis', waarmee de dosis van het geneesmiddel wordt bedoeld.

Aangezien doses uiterst variabel kunnen zijn, moeten aanvragers rekening houden met de maximale enkelvoudige dosis van het geneesmiddel, zoals gedefinieerd in de SmPC, paragraaf 4.2.

Vandaar dat de informatie bijvoorbeeld soms de uitdrukking 'maximaal x mg per dosis' bevat.

Als de farmaceutische vorm een vaste vorm is, bijvoorbeeld tablet, capsule, zetpil, poeder in een sachet, is het wellicht beter om te verwijzen naar de hoeveelheid per tablet, capsule etc. Als de farmaceutische vorm een vloeistof is, dan heeft het de voorkeur deze te vermelden in de hoeveelheid per volume-eenheid (bv. Milliliter, etc).

Opmerkingen

De tekst in deze kolom is niet bestemd voor de patiënt. Deze rubriek geeft nadere informatie te geven over de tekst in de voorgaande kolom,

In de Annex is in bepaalde gevallen ook een SmPC tekst opgenomen, maar meestal niet. Het is echter in alle gevallen zo, dat de informatie in de bijsluiter in overeenstemming moet zijn met de SmPC en dient te worden opgesteld in overeenstemming met de SmPC, zoals Artikel 59, lid 1 voorschrijft. Derhalve dient de informatie in beide documenten consistent met elkaar te zijn.

Bij de implementatie van de informatie vermeld in de laatste herziening van de Annex moeten registratiehouders hier rekening mee houden, en, indien van toepassing, een variatie indienen om zowel SmPC als bijsluiter te updaten.

Zie de [EMA-website](#) voor achtergrond informatie over de aangepaste hulpstoffen.