

DG Inspectie/afdeling Vergunningen

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

Omzendbrief nr. 648
Ter attentie van de inspecteurs van de apothekers opengesteld voor het publiek, ziekenhuisapotheken en producenten van grondstoffen.

Uw bericht van	Uw kenmerk	Ons kenmerk	Bijlagen	Datum
				16.07.2019

Interpretatie van het koninklijk besluit van 11 juni 2015: reglementeren van producten die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten voor 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 koninklijk besluit. Deze omzendbrief geeft de criteria volgens het koninklijk besluit van 11 juni 2015 om te bepalen of een apotheker een grondstof kan gebruiken in een magistrale bereiding die verontreinigd is met tetrahydrocannabinol.

Het referentiepunt is de limietdosis voor delta9-THC in voeding. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) stelde een acute referentiedosis (ARfD)² vast voor $\Delta 9$ -THC en $\Delta 9$ -THC-zuur ($\Delta 9$ -THCA) in voedingsmiddelen van maximaal 1 μg 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 worden toegepast op farmaceutische grondstoffen. Net zoals bij voedingsmiddelen hangt de maximaal toelaatbare verontreiniging met $\Delta 9$ -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

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 betekent dat bijvoorbeeld het volgende.

- Vaak gebruikte dosissen cannabidiol zijn 5, 10 of 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag⁴.
- Voor een persoon van 75 kg 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 75 kg) bevatten: een verontreiniging van 0,005 %.
- Een lagere dosis van bv. 750 mg 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 is vergund, 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 te maken. Dat vereist op zich al een notificatie als voedingssupplement. Omdat CBD de status van 'novel food' heeft, zijn 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^{4,6,7}:

- 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.

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

Besluit

Het is aanvaardbaar om grondstoffen zoals cannabidiol met spoorhoeveelheden THC te gebruiken voor magistrale bereidingen als de patiënt aan maximaal 1 microgram Δ 9-THC per kilogram lichaamsgewicht per dag wordt blootgesteld. Als de bereiding sterk wordt verhit, 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, kunnen als magistrale bereiding - dus op voorschrift - of als officinale bereidingen. Voor officinale bereidingen moet de gebruikte grondstof vergund zijn in het kader van het grondstoffenbesluit⁸.

Met beleefde groeten

Hugues Malonne
Administrateur-generaal a.i.

⁸ Koninklijk besluit van 19 december 1997 betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden