

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

F. 2001 — 2670

[C — [2001/22525]

21 JUIN 2001. — Arrêté royal approuvant la version révisée de la monographie Préparations parentérales de la 3^e édition de la Pharmacopée européenne

ALBERT II, Roi des Belges,
A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 20 mai 1997 approuvant la Pharmacopée européenne, 3^e édition;

Vu l'arrêté royal du 30 novembre 1998 approuvant le premier addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1998";

Vu l'arrêté royal du 25 janvier 2000 approuvant le deuxième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1999";

Vu l'arrêté royal du 20 août 2000 approuvant le troisième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2000";

Vu l'arrêté royal du 18 janvier 2001 approuvant le quatrième addendum à la 3^e édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2001";

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, remplacé par la loi du 9 août 1980 et modifié par les lois des 16 juin 1989, 4 juillet 1989 et 4 août 1996;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article 1^{er} de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (00) 6 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1^{er} janvier 2001;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. La monographie révisée *Préparations parentérales* de la troisième édition de la Pharmacopée européenne, arrêtée par la Commission européenne de Pharmacopée, et reprise dans l'annexe I du présent arrêté, est approuvée et remplace la monographie correspondante précédemment publiée.

Art. 2. Le présent arrêté produit ses effets le 1^{er} janvier 2001.

Art. 3. Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 21 juin 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN,
VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU

N. 2001 — 2670

[C — 2001/22525]

21 JUNI 2001. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene monografie preparaten voor Parenterale toediening van de 3^e uitgave van de Europese Farmacopee

ALBERT II, Koning der Belgen,
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 mei 1997 tot goedkeuring van de Europese Farmacopee, 3de uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 november 1998 tot goedkeuring van het eerste addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 1998";

Gelet op het koninklijk besluit van 25 januari 2000 tot goedkeuring van het tweede addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 1999";

Gelet op het koninklijk besluit van 20 augustus 2000 tot goedkeuring van het derde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2000";

Gelet op het koninklijk besluit van 18 januari 2001 tot goedkeuring van het vierde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2001";

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, vervangen door de wet van 9 augustus 1980 en gewijzigd bij de wetten van 16 juni 1989, 4 juli 1989 en 4 augustus 1996;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat krachtens alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (00) 6 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) zo spoedig mogelijk toe te passen ten einde het vrije verkeer van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 januari 2001;

Op de voordracht van Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De herziene monografie *Preparaten voor parenterale toediening* van de derde uitgave van de Europese Farmacopee vastgelegd door de Europese Farmacopeecommissie, en opgenomen in bijlage I van dit besluit, is goedgekeurd en vervangt de overeenstemmende voordien gepubliceerde monografie.

Art. 2. Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 januari 2001.

Art. 3. Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 21 juni 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET

Annexe I – Bijlage I

PRÉPARATIONS PARENTÉRALES

Parenteralia

Les exigences de la présente monographie ne s'appliquent pas nécessairement aux produits dérivés du sang humain, aux préparations immunologiques ou aux préparations radiopharmaceutiques. Les préparations pour usage vétérinaire peuvent faire l'objet d'exigences particulières selon les espèces animales auxquelles elles sont destinées.

DÉFINITION

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.

Les préparations parentérales peuvent nécessiter l'emploi d'excipients, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation des principes actifs, assurer une action antimicrobienne. Ces excipients n'affectent pas l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable.

Les récipients destinés aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible, de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et d'autres cas justifiés et autorisés.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux préparations parentérales satisfont aux exigences relatives aux *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients* (3.1 et sous-chapitres) et aux *Récipients* (3.2 et sous-chapitres).

Les préparations parentérales sont conditionnées en récipients de verre (3.2.1) ou dans d'autres récipients tels que des récipients en matière plastique (3.2.2, 3.2.2.1 et 3.2.9) et des seringues préremplies. L'étanchéité de ces récipients est assurée par des moyens appropriés. Les fermetures assurent l'étanchéité, empêchent la pénétration de microorganismes et de tout autre agent de contamination et permettent habituellement, sans être déplacées, le prélèvement de tout ou partie du contenu. La matière plastique ou l'élastomère (3.2.9) constituant cette fermeture présente une résistance et une élasticité adaptées à la pénétration d'une aiguille, entraînant aussi peu que possible de fragments. Les fermetures des récipients multidoses sont suffisamment élastiques pour garantir l'obturation du passage de l'aiguille dès le retrait de celle-ci.

Plusieurs catégories de préparations parentérales peuvent être distinguées :

- les préparations injectables,
- les préparations pour perfusion,
- les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion,
- les poudres pour injection ou pour perfusion,
- les implants.

PRODUCTION

Au cours du développement des préparations parentérales dont la formulation comporte un conservateur antimicrobien, l'efficacité du conservateur choisi est démontrée de manière à satisfaire l'Autorité compétente. Le texte *Efficacité de la conservation antimicrobienne* (5.1.3) décrit une méthode d'essai appropriée et indique des critères d'évaluation des propriétés antimicrobiennes de la formulation.

Les préparations parentérales sont préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes; des recommandations sont fournies à cet égard dans le texte *Méthodes de préparation des produits stériles* (5.1.1).

L'eau utilisée pour la fabrication des préparations parentérales satisfait aux exigences spécifiées pour l'eau pour préparations injectables en vrac dans la monographie *Eau pour préparations injectables* (0169).

ESSAI

Contamination particulière : particules non-visibles (2.9.19). Dans le cas de préparations pour usage humain, les solutions injectables et les solutions pour perfusion conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml satisfont à l'essai.

Dans le cas de préparations pour usage vétérinaire, les solutions injectables et les solutions pour perfusion, conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml et équivalant à une dose supérieure à 1,4 ml par kilogramme de masse corporelle, satisfont à l'essai des particules non visibles.

Les produits dont l'étiquette indique qu'ils sont à utiliser avec un filtre terminal sont exemptés de ces exigences.

Stérilité (2.6.1). Les préparations parentérales satisfont à l'essai de stérilité.

CONSERVATION

En récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom et la concentration de tout conservateur antimicrobien ajouté,
- dans les cas appropriés, que la solution est à utiliser avec un filtre terminal,
- dans les cas appropriés, que la préparation est exempte d'endotoxines bactériennes/apyrogène.

Préparations injectables

DÉFINITION

Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des principes actifs et éventuellement des excipients dans de l'eau pour préparations injectables (0169), dans un liquide stérile non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces 2 liquides.

Les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions injectables ne présentent pas de signe de séparation des phases. Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

Préparations multidoses. Les préparations aqueuses multidoses contiennent un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates. Lorsqu'il est nécessaire de présenter une préparation parentérale dans des récipients multidoses, les précautions à prendre pour son administration et tout particulièrement pour sa conservation entre les prélèvements successifs sont indiquées.

Conservateurs antimicrobiens. Les préparations aqueuses qui sont préparées dans des conditions aseptiques et ne peuvent pas être soumises à une stérilisation terminale peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable.

Il n'est pas ajouté de conservateur antimicrobien lorsque :

- le volume de la dose à injecter en une seule fois dépasse 15 ml, sauf exception justifiée,
- les préparations sont destinées à être injectées par des voies qui ne permettent pas, pour des raisons médicales, l'addition d'un conservateur antimicrobien, telles les voies intracisternale, péridurale, intrathécale ou toute autre voie donnant accès au liquide céphalorachidien, ou la voie intra- ou rétro-oculaire.

De telles préparations sont conditionnées en récipients unidoses.

PRODUCTION

Lors de la fabrication des préparations injectables contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que la taille des particules est convenablement contrôlée et qu'elle est appropriée à l'usage prévu de la préparation.

Préparations unidoses. Le volume de préparation injectable contenu dans un récipient unidose correspond à une quantité de préparation suffisante pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale.

ESSAI

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les suspensions injectables présentées en unités de prise dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 pour cent de la masse totale satisfont à l'essai A d'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise. Si la préparation contient plusieurs principes actifs, l'essai ne s'applique qu'à ceux qui répondent aux conditions indiquées ci-dessus.

Endotoxines bactériennes – pyrogènes. *Un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou, dans les cas justifiés et autorisés, l'essai des pyrogènes (2.6.8) est réalisé.*

Préparations pour usage humain : lorsque le volume à injecter en une seule fois est égal ou supérieur à 15 ml, la préparation satisfait à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8).

Préparations pour usage vétérinaire : lorsque le volume à injecter en une seule fois est égal ou supérieur à 15 ml et équivaut à une dose égale ou supérieure à 0,2 ml par kilogramme de masse corporelle, la préparation satisfait à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8).

Toutes préparations : lorsque l'étiquette porte la mention "exempt d'endotoxines bactériennes" (ou "apyrogène" respectivement), la préparation satisfait à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8).

Préparations pour perfusion

DEFINITION

Les préparations pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume. Les préparations pour perfusion ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien.

Les solutions pour perfusion, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions pour perfusion ne présentent pas de signe de séparation des phases.

PRODUCTION

Lors de la fabrication des préparations pour perfusion contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que la taille des particules est convenablement contrôlée et qu'elle est appropriée à l'usage prévu de la préparation.

Le volume de préparation pour perfusion contenu dans le récipient est suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale (2.9.17).

ESSAI

Endotoxines bactériennes – pyrogènes. Les préparations pour perfusion satisfont à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou, dans les cas justifiés et autorisés, à l'essai des pyrogènes (2.6.8). Dans ce dernier cas, injectez à chaque lapin 10 ml de préparation par kilogramme de masse corporelle, sauf exception justifiée et autorisée.

Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion

DEFINITION

Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion sont des solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration. Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

ESSAI

Endotoxines bactériennes - pyrogènes. Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion satisfont aux exigences indiquées pour les préparations injectables ou les préparations pour perfusion, après dilution au volume approprié.

Poudres pour injection ou pour perfusion

DEFINITION

Les poudres pour injection ou pour perfusion sont des substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs; elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme. Après dissolution ou dispersion, la préparation satisfait aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

Les substances cryodesséchées pour usage parentéral sont classées dans cette catégorie.

PRODUCTION

L'uniformité de teneur et l'uniformité de masse des produits cryodesséchés pour usage parentéral sont garanties par les contrôles en cours de production portant sur la quantité de solution introduite dans les ampoules avant cryodessiccation.

ESSAI

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les poudres pour injection ou pour perfusion dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 pour cent de la masse totale ou dont la masse unitaire est inférieure ou égale à 40 mg satisfait à l'essai A d'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise. Si la poudre contient plusieurs principes actifs, l'essai ne s'applique qu'à ceux qui répondent aux conditions indiquées ci-dessus.

Uniformité de masse (2.9.5). Les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont à l'essai d'uniformité de masse des préparations présentées en unités de prise. Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour tous les principes actifs, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

Endotoxines bactériennes - pyrogènes. Les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont aux exigences indiquées pour les préparations injectables ou les préparations pour perfusion, après mise en solution ou en suspension dans un volume approprié de liquide.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le mode de préparation des préparations injectables et des préparations pour perfusion.

Implants

DÉFINITION

Les implants sont des préparations solides stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération du principe actif ou des principes actifs sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

PREPARATEN VOOR PARENTERALE TOEDIENING

Parenteralia

De eisen van deze monografie zijn niet noodzakelijk van toepassing op menselijk bloedderivaten, op immunologische preparaten of op radioactieve preparaten. Er kunnen bijzondere eisen van toepassing zijn voor preparaten voor diergeneeskundig gebruik afhankelijk van de diersoort waarvoor zij bestemd zijn.

DEFINITIE

Preparaten voor parenterale toediening zijn steriele preparaten bestemd om aan het menselijk of dierlijk lichaam te worden toegediend als inspuiting, infuus of implantatie.

Bij preparaten voor parenterale toediening kan toevoeging van hulpstoffen noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld om het preparaat isotoon met het bloed te maken, om de pH in te stellen, om de oplosbaarheid te verhogen, om bewaring van werkzame bestanddelen toe te laten, of een anti-microbiële werking te verzekeren. Deze hulpstoffen beïnvloeden de beoogde therapeutische activiteit niet en bij de gebruikte concentratie brengen zij geen toxische verschijnselen of aanzienlijke plaatselijke irritatie teweeg.

De recipiënten bestemd voor preparaten voor parenterale toediening worden, zo mogelijk, uit materiaal vervaardigd dat voldoende doorzichtig is om een visuele beoordeling van de inhoud mogelijk te maken, met uitzondering van implantatiepreparaten en andere, verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend.

Indien toepasselijk, voldoen de recipiënten bestemd voor preparaten voor parenterale toediening aan de eisen van *Materialen gebruikt voor de vervaardiging van recipiënten* (3.1 en subtitels) en *Recipiënten* (3.2. en subtitels).

Preparaten voor parenterale toediening zijn verpakt in glazen recipiënten (3.2.1.) of in andere recipiënten zoals plastieken recipiënten (3.2.2, 3.2.2.1 en 3.2.9) en vooraf gevulde injectiespuiten. De ondoorlaatbaarheid wordt op een geschikte wijze verzekerd. De sluitingen verzekeren een goede afdichting zodat geen micro-organismen of andere besmettelijke stoffen kunnen binnendringen en dat de afname van de volledige inhoud of een deel ervan mogelijk is zonder dat de sluiting weggenomen wordt. De plastieken materialen of elastomeren (3.2.9) waaruit de sluiting is vervaardigd bieden voldoende weerstand en zijn elastisch genoeg om het doorsteken van een naald mogelijk te maken, waarbij zo weinig mogelijk deeltjes worden afgegeven. De sluitingen van recipiënten van preparaten voor meervoudige toediening zijn voldoende elastisch om de sluiting te verzekeren na het terugtrekken van de naald.

Meerdere categorieën van preparaten voor parenterale toediening kunnen worden onderscheiden :

- Preparaten voor injectie,
- Injectiepreparaten voor infusie,
- Preparaten voor injectie of infusie om te worden verdund,
- Poeders voor injectie of infusie
- Implantatiepreparaten

PRODUCTIE

Tijdens de ontwikkeling van preparaten voor parenterale toediening waarvan de formulering een anti-microbieel bewaarmiddel bevat wordt de efficiëntie van het gekozen bewaarmiddel aangetoond om te beantwoorden aan de verwachtingen van de Bevoegde autoriteiten. De tekst *Doeltreffendheid van anti-microbiële bewaring* (5.1.3) beschrijft een geschikte onderzoeksmethode en duidt evaluatiecriteria aan voor de anti-microbiële eigenschappen van de formulering.

Preparaten voor parenterale toediening worden bereid vanaf producten en op een wijze die hun steriliteit verzekert en de introductie van verontreinigingen en de groei van micro-organismen voorkomt; aanbevelingen in dit opzicht worden gegeven in de tekst *Bereidingsmethoden van steriele producten (5.1.1.)*.

Het water, gebruikt voor de fabricatie van preparaten voor parenterale toediening, voldoet aan de specifieke eisen voor water voor injecties in bulk in de monografie *Water voor injecties (0169)*.

ONDERZOEK

Deeltjescontaminatie : niet-zichtbare deeltjes (2.9.19). Preparaten voor menselijk gebruik, injectieoplossingen en oplossingen voor infusie, in recipiënten met een nominale inhoud van meer dan 100 ml voldoen aan het onderzoek.

Preparaten voor diergeneeskundig gebruik, injectieoplossingen en oplossingen voor infusie, in recipiënten met een nominale inhoud van meer dan 100 ml en equivalent met een dosis, hoger dan 1,4 ml per kilogram lichaamsgewicht voldoen aan het onderzoek op de niet-zichtbare deeltjes.

Producten waarvan het etiket aanduidt dat zij dienen te worden gebruikt met een eindfilter, zijn vrijgesteld van deze eisen.

Steriliteit (2.6.1). Preparaten voor parenterale toediening voldoen aan het onderzoek op steriliteit.

BEWARING

In steriele luchtdichte recipiënten, met onschendbare sluiting.

ETIKETTERING

Het etiket duidt aan :

- de naam en de concentratie van elk toegevoegd anti-microbieel bewaarmiddel,
- indien toepasselijk, dat de oplossing moet worden gebruikt met een eindfilter,
- indien toepasselijk, dat het preparaat vrij is van bacteriële endotoxinen/pyrogeen.

Preparaten voor injectie :

DEFINITIE

Preparaten voor injectie zijn steriele oplossingen, emulsies of suspensies. Zij worden bereid door de werkzame bestanddelen en de eventueel toegevoegde hulpstoffen op te lossen, te emulgeren of te suspenderen in water voor injecties (0169) of in een geschikte steriele, niet-waterige vloeistof of in een mengsel van beide.

Oplossingen voor injectie zijn bij onderzoek onder een passende belichting helder en nagenoeg vrij van deeltjes.

Emulsies voor injectie vertonen geen tekenen van fasescheiding. Suspensies voor injectie mogen een bezinksel bevatten dat gemakkelijk verdeeld kan worden door schudden om een suspensie te verkrijgen die voldoende stabiel is om de toediening van de gewenste dosis toe te laten.

Preparaten voor meervoudige toediening. Waterige preparaten voor meervoudige toediening bevatten een geschikt antimicrobieel bewaarmiddel in een gepaste concentratie, behalve wanneer het preparaat zelf afdoende antimicrobiële eigenschappen bezit. Wanneer het nodig is een preparaat voor parenterale toediening in recipiënten voor meervoudige toediening af te leveren, is het aangewezen de in acht te nemen voorzorgen te vermelden voor zijn toediening en meer in het bijzonder voor zijn bewaring tussen de opeenvolgende afnamen.

Antimicrobiële bewaarmiddelen. Waterige preparaten die bereid zijn onder aseptische voorwaarden en die niet kunnen worden onderworpen aan een eindsterilisatie, mogen een geschikt antimicrobieel bewaarmiddel bevatten in een gepaste concentratie.

Er worden geen antimicrobiële bewaarmiddelen toegevoegd wanneer :

- het volume dat in één keer wordt ingespoten groter is dan 15 ml, behoudens verantwoorde uitzondering,
- de preparaten bestemd zijn om ingespoten te worden langs wegen die, om medische redenen, het toevoegen van een antimicrobieel bewaarmiddel niet toelaten, zoals de intracisternale, peridurale, intrathecale weg of elke andere weg die met de cerebrospinale vloeistof in aanraking komt, of nog de intra- of retro-oculaire weg.

Dergelijke preparaten moeten in recipiënten voor enkelvoudige toediening worden verdeeld.

PRODUCTIE

Tijdens de fabricatie van preparaten voor injectie die deeltjes in dispersie bevatten, worden er maatregelen getroffen om te verzekeren dat de grootte van de deeltjes op gepaste wijze wordt gecontroleerd en dat zij is aangepast aan het beoogde gebruik van het preparaat.

Preparaten voor enkelvoudige toediening. Het volume van het in te spuiten preparaat, vervat in een recipiënt voor enkelvoudige toediening, is voldoende om de afname en de toediening van de nominale dosis met een normale techniek mogelijk te maken.

ONDERZOEK

Gelijkmatigheid van gehalte (2.9.6). Tenzij anders is voorgeschreven of behoudens verantwoorde uitzondering waarvoor machtiging is verleend, voldoen suspensies voor injectie waarvan de massa van het werkzaam bestanddeel van de eenheidsdosis lager is dan 2 mg of minder bedraagt dan 2 procent van de totale massa, aan het onderzoek A op gelijkmatigheid van gehalte van preparaten voor enkelvoudige toediening. Wanneer het preparaat meerdere werkzame bestanddelen bevat, is het onderzoek slechts toepasselijk op die werkzame bestanddelen die met bovenvermelde voorwaarden overeenstemmen.

Bacteriële endotoxinen - pyrogenen. *Er wordt een onderzoek op bacteriële endotoxinen (2.6.14) gerealiseerd of, in verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend, een onderzoek op pyrogenen (2.6.8).*

Preparaten voor menselijk gebruik : indien het volume van het in te spuiten preparaat voor enkelvoudige toediening gelijk is of groter dan 15 ml, voldoet het preparaat aan het onderzoek op bacteriële endotoxinen (2.6.14) of aan het onderzoek op pyrogenen (2.6.8).

Preparaten voor diergeneeskundig gebruik : indien het volume van het in te spuiten preparaat voor enkelvoudige toediening gelijk is of groter dan 15 ml en equivalent met een dosis gelijk aan of groter dan 0,2 ml per kilogram lichaamsgewicht, voldoet het preparaat aan het onderzoek op bacteriële endotoxinen (2.6.14) of aan het onderzoek op pyrogenen (2.6.8).

Alle preparaten : indien het etiket de vermelding "vrij van bacteriële endotoxinen" draagt (of "pyrogeenvrij" respectievelijk), voldoet het preparaat aan het onderzoek op bacteriële endotoxinen (2.6.14) of aan het onderzoek op pyrogenen (2.6.8).

Injectiepreparaten voor infusie

DEFINITIE

Injectiepreparaten voor infusie zijn steriele, waterige oplossingen of emulsies met water als uitwendige fase, gewoonlijk isotoon met bloed gemaakt. Zij zijn hoofdzakelijk bestemd om in grote volumes te worden toegediend. Injectiepreparaten voor infusie bevatten geen anti-microbiële bewaarmiddelen.

Injectieoplossingen voor infusie zijn, bij onderzoek onder een passende belichting helder en nagenoeg vrij van deeltjes.

Emulsies voor infusie vertonen geen tekenen van fasescheiding.

PRODUCTIE

Tijdens de fabricatie van preparaten voor infusie die deeltjes in dispersie bevatten, worden er maatregelen getroffen om te verzekeren dat de grootte van de deeltjes op gepaste wijze wordt gecontroleerd en dat zij is aangepast aan het beoogde gebruik van het preparaat.

Het volume van injectiepreparaten voor infusie vervat in een recipiënt is voldoende om de afname en de toediening van de nominale dosis met een normale techniek mogelijk te maken (2.9.17).

ONDERZOEK

Bacteriële endotoxinen - pyrogenen. Preparaten voor infusie voldoen aan het onderzoek op bacteriële endotoxinen (2.6.14) of, behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend, aan het onderzoek op pyrogenen (2.6.8). Injecteer, in dit laatste geval, bij elk konijn 10 ml preparaat per kilogram lichaamsmassa, behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend.

Preparaten voor injectie of infusie, bestemd om verdund te worden

DEFINITIE

Preparaten voor injectie of infusie, bestemd om verdund te worden zijn steriele oplossingen bestemd om na verdunning ingespoten of als infuus toegediend te worden. Vóór toediening worden zij verdund tot het voorgeschreven volume met een geschikte vloeistof. Na verdunning voldoen zij aan de eisen gesteld aan preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

ONDERZOEK

Bacteriële endotoxinen - pyrogenen. Na verdunning tot een geschikt volume voldoen preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie bestemd om verdund te worden aan de eisen voorgeschreven voor preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

Poeders voor injectie of infusie

DEFINITIE

Poeders voor injectie of infusie zijn steriele, vaste stoffen, verdeeld over de uiteindelijke recipiënten. Na schudden met het voorgeschreven volume van een geschikte, steriele vloeistof geven zij snel een heldere oplossing, die nagenoeg vrij is van deeltjes of een gelijkmatige suspensie. Na oplossen of verdelen voldoet het preparaat aan de eisen gesteld aan preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

Gevriesdroogde stoffen voor parenterale toediening behoren tot deze groep.

PRODUCTIE

De gelijkmatigheid van gehalte en de gelijkmatigheid van massa van gevriesdroogde stoffen voor parenterale toediening worden gegarandeerd door de controles tijdens de productie op de hoeveelheid de oplossing afgevuld in de ampullen voor het vriesdrogen.

ONDERZOEK

Gelijkmatigheid van gehalte (2.9.6). Tenzij anders is voorgeschreven of behoudens verantwoorde uitzonderingen waarvoor machtiging is verleend, voldoen poeders voor injectie of voor infusie waarvan de massa van het werkzaam bestanddeel minder bedraagt dan 2 mg of minder bedraagt dan 2 procent van de totale massa of waarvan de eenheidsmassa kleiner is dan of gelijk is aan 40 mg, aan het onderzoek A op gelijkmatigheid van gehalte van preparaten voor enkelvoudige toediening. Wanneer het preparaat meerdere werkzame bestanddelen bevat, is het onderzoek slechts toepasselijk op die werkzame bestanddelen die met bovenvermelde voorwaarden overeenstemmen.

Gelijkmatigheid van massa (2.9.5). Poeders voor injectie of voor infusie voldoen aan het onderzoek op gelijkmatigheid van massa van preparaten voor enkelvoudige toediening. Indien een onderzoek op gelijkmatigheid van gehalte is voorgeschreven voor alle werkzame bestanddelen, is het onderzoek op gelijkmatigheid van massa niet vereist.

Bacteriële endotoxinen - Pyrogenen. Na oplossen of suspenderen in een geschikte hoeveelheid vloeistof, voldoen poeders voor injectie of infusie aan de eisen, voorgeschreven voor preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

ETIKETTERING

Het etiket duidt de bereidingswijze aan van de preparaten voor injectie of de injectiepreparaten voor infusie.

Implantatiepreparaten

DEFINITIE

Implantatiepreparaten zijn steriele, vaste preparaten waarvan de grootte en de vorm aangepast zijn voor parenterale implantatie. Zij verzekeren de vrijstelling van het werkzame bestanddeel of werkzame bestanddelen over een uitgebreide periode. Elke dosis wordt verdeeld in een steriele recipiënt.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 21 juin 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 21 juni 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET