



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Gebruik van werkzame stoffen (API's)

Wat zegt de wet en waar let u op in de dagelijkse praktijk?

Florentine Baldée-Nieuwmeyer, Roelof Mol
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, team kwaliteit (GMP)

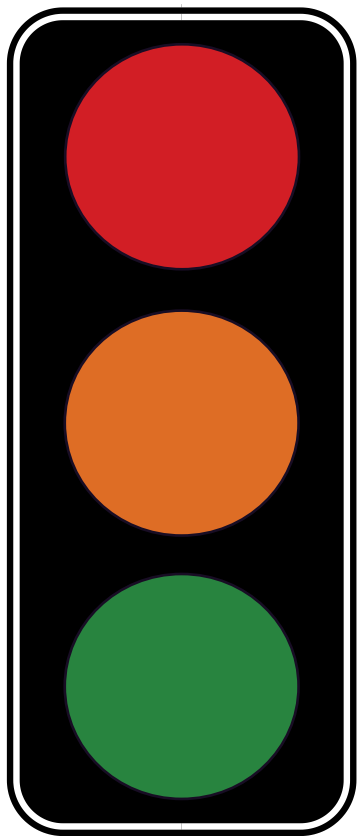


Wie zijn wij?

- › **Florentine Baldée-Nieuwmeyer** is manager bij de IGJ en verantwoordelijk voor de teams die wereldwijd toezicht houden op geneesmiddelfabrikanten, fabrikanten van werkzame stoffen, bloed- en weefsel keten, en bereidende apotheken in Nederland. Florentine is apotheker en is meer dan 10 in de farmaceutische industrie werkzaam geweest. Florentine staat bekend om haar kennis van inter(nationale) wet- en regelgeving en richtsnoeren (mede als auteur) en brede expertise van zowel productie als kwaliteitszorg.
- › **Roelof Mol** is GMP-inspecteur. Hij is scheikundige en heeft in zijn 9 jaar in de academische wereld intensief samengewerkt met de farmaceutische industrie op het gebied van bepalen van onzuiverheden in werkzame stoffen en geneesmiddelen. Daarna is hij meer dan 10 jaar in de farmaceutische industrie werkzaam geweest voordat hij in 2018 bij de IGJ kwam. Hij is onder meer dossierhouder 'werkzame stoffen'.
- › Binnen team kwaliteit houden de GMP-inspecteurs toezicht op de houders van fabrikantenvergunningen en APIregistraties binnen Nederland, maar ook buiten de EER. Dit betreffen primair bedrijven die werkzame stoffen en geneesmiddelen produceren en/of importeren maar daarnaast ook de ziekenhuisfarmacie en doorleverende apotheken. Roelof is als voorzitter actief betrokken bij de activiteiten van Nederlandse delegatie van de Europese Farmacopee.



Stembriefjes



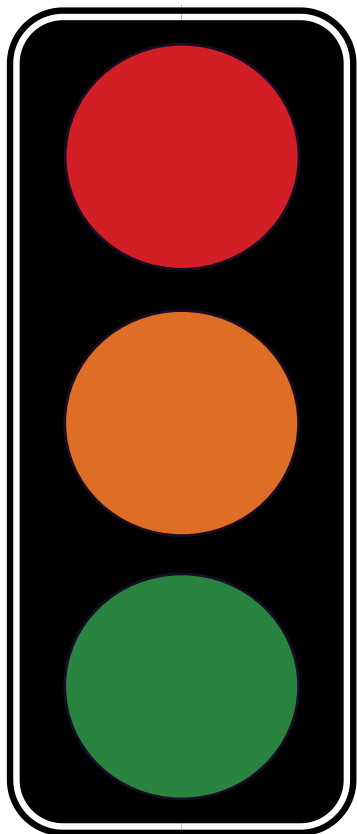
U heeft objecten met 3 kleuren

Stellingen met kleurcodes – kleur heeft geen betekenis in zin van goed of slecht!

Doel: Helder krijgen hoeveel uitleg er nodig is.

Soms zijn meerdere kleuren mogelijk.

Wie zijn jullie?

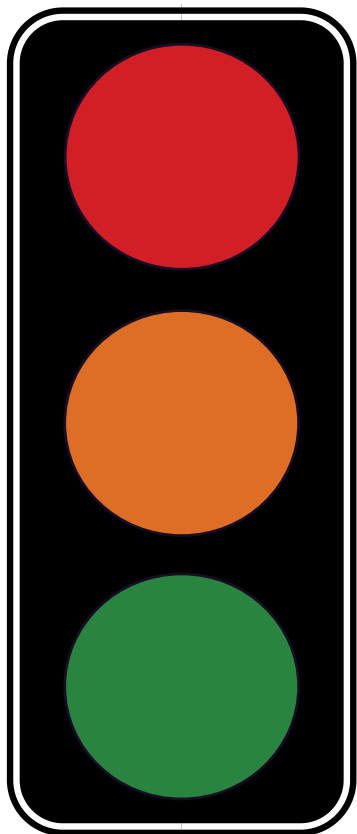


Betrokken bij bereidingshandelingen (van inkeur t/m vrijgifte)

Manager/apotheker zonder directe link met API's

Anders...

Welke bereidingshandelingen?



Certificering; QA, QP Productie;

Hoofd productie

Anders...

Agenda

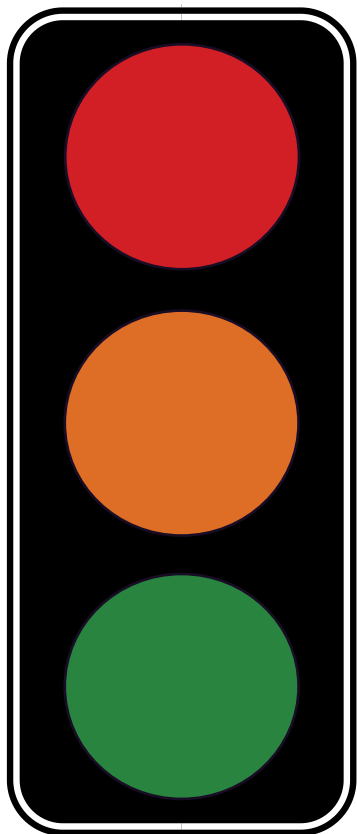
De API-registratie

>



- › De Europese Farmacopee
- › CEP
- › Praktische aspecten

Waar koop je grondstoffen?



Bij die aardige leverancier die langskomt en ook nog eens heel goedkoop is

Bij de betrouwbare partner die alle onderliggende documentatie die wij eisen kan leveren

Op AliBaba, of andere (non-EU) website



Let op! Dit formulier graag digitaal invullen, uitprinten, ondertekenen en retour sturen.



CIBG
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Farmatec

Aanvraagformulier voor fabrikant en/of
groothandelaar van werkzame stoffen
(API-registratie)

API registratie

Deel 1: bereiding van werkzame stoffen

Fabrikanten moeten voldoen aan **GMP voor API** (Deel 2 EU GMP)

Inkoop van API kan alleen bij houders van een APIregistratie
(deel 1 en/of 2)

Koop API's alleen bij houders van een
API-registratie (deel 1 en/of 2)!

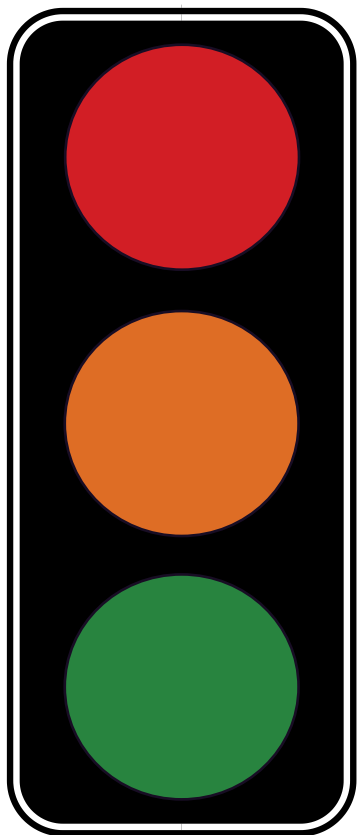


Deel 2: import en distributie van werkzame stoffen - GDP API

Bedoeld voor importeurs, distributeurs en handelaren (in de legale keten!).

API-registratie niet voor fabrikanten van geneesmiddelen en apotheken.

API Fabrikanten in NL?



Zeker wel! Ik ken ze allemaal

Eigenlijk alleen nog maar biotech

Nee, die hebben we amper

Werkzame stoffen: de wet en de praktijk, 04 juni 2026



API-fabrikanten in NL

› 51 API-registraties van fabrikanten ›

Type API:

- Biotech
- Vaccins
- Chemisch
- Biochemisch
- Cannabis & afgeleiden
- Medicinale gassen
- Radio
- Uitponden & verpakken



Biotech

Kleine schaal



Kleine schaal –
Upstream processing
(USP)



Bulk productie





kenmerkend: hoogstaande technologie, en schoon werken

Kruiden/cannabis

Tussen de planten



Ook veel extractie





Kweken van planten valt onder Good AgriCultural Practice (GACP).
Oogsten, selecteren en verwerken onder GMP.

API-fabrikant: Chemisch

Smelten en Chemische synthese op verdampen van zink lab schaal (grammen)
Chemische synthese op bulk schaal (tonnen)





Activiteiten zeer divers



API-fabrikant: Extractie uit natuurlijke bron



eieren (kip) - lysozyme



mais - ethanol

Varkensdarmen - heparine



lucht – medicinale zuurstof planten – cannabis en homeopathie Urine – hCG hormoon



API-fabrikant: Radio





API-fabrikant: Verpakkers

Eenvoudige
cleanroom/weegkamer



Geavanceerd



Herlabelen (**is secundair verpakken**)



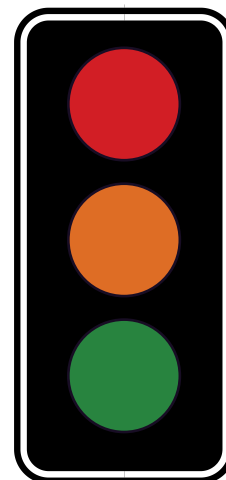


Activiteiten zeer divers



Wat is een farmacopee?

- › Een farmacopee (Grieks: pharmacopoeia = bereiding van farmaca) is een verzameling van technische voorschriften (monografieën) hoe geneesmiddelen moeten worden bereid en aan welke technische eisen zij moeten voldoen, gezien de voorgenomen toepassing.
 - het kan altijd zuiverder, maar is dat ook nodig?
 - **glycerine** (dynamiet, orale drank)
 - **medicinale gassen** (narcose, zuiver



lassen) Geneesmiddel meest

Maakt geen verschil

De Europese Farmacopee



Technisch meest zuiver

(Ph.Eur.) is wet!

17

Wettelijke status Ph.Eur. in Nederland

Besluit Geneesmiddelenwet:

- › Artikel 2.: Geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid ... worden slechts ter hand gesteld indien zij voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, aan een in een lidstaat officieel in gebruik zijnde farmacopee, dan wel, bij ontstentenis daarvan, aan een in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee. Voor de samenstelling worden deugdelijke bestanddelen gebruikt.

23



Let op: de Britse farmacopee kan als één van de opties worden gebruikt indien er geen monografie is in de Ph.Eur.. GB is geen lid van de EER, maar wel lid van de Europese Farmacopee Commissie (en Raad van Europa).

Doelstellingen Europese Farmacopee (Ph.Eur.)

> **Bescherming volksgezondheid**

- De Ph.Eur. stelt (minimum) kwaliteitseisen aan geneesmiddelen, in relatie met het beoogde gebruik, voor zowel mens als dier.

> **Bevordering vrij handelsverkeer**

- Eenmaal goedgekeurd in 1 deelstaat, wordt de uitslag in alle andere lidstaten geaccepteerd.
- De kwaliteit van een geneesmiddel is eenduidig vastgelegd.



- Dubbele controles zijn niet (meer) nodig. Eerlijkheid in de handel.

Doelstellingen Europese Farmacopee (Ph.Eur.)

> **Toetsbare norm bij een dispuut**

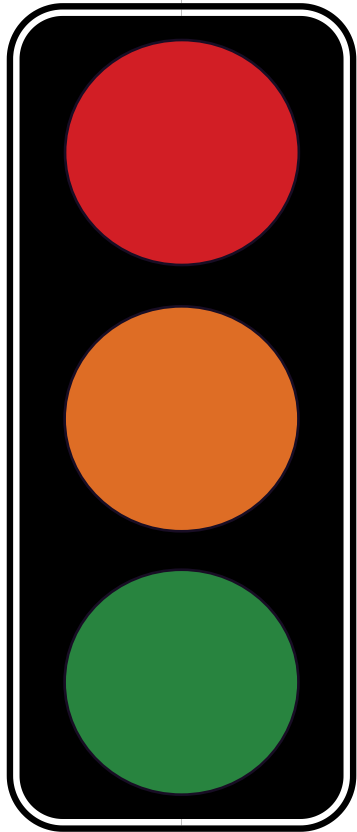
Een monografie beschrijft:

- Specificaties
- Testmethoden
- Referentiestandaarden
- Apparatuur

De Ph.Eur. bevat alle relevante informatie zodat bij een twist tussen twee partijen een derde onafhankelijke partij een beslissende uitspraak kan doen: de grondstof/toedieningsvorm voldoet **ja**, dan wel **nee**.



Voor wie is de farmacopee bestemd?



Handelaren in werkzame stoffen

Apothekers

Fabrikanten

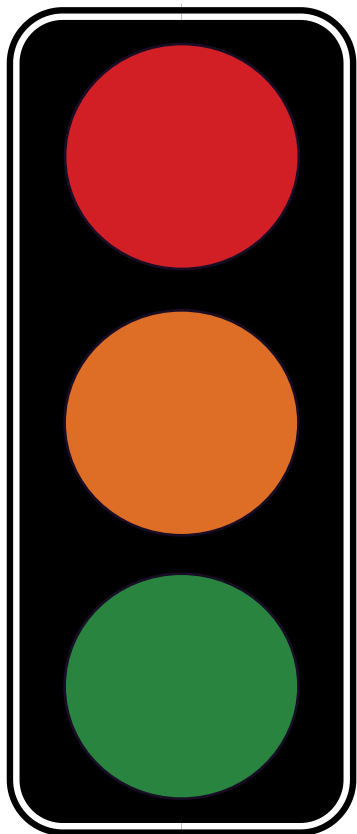


Voor wie is de farmacopee bestemd?

- › Een farmacopee is een **openbare standaard**
 - itt. het gesloten registratiedossier (overheid-industrie)
 - dus: balanceren met vertrouwelijke informatie
- › Farmaceutische industrie
 - Registratiedossier (grondstoffen, toedieningsvorm)
- › Registratie autoriteiten
 - Wettelijk verplichting via EU-richtlijnen
- › Controle laboratoria
 - NB. Geen registratiedossier beschikbaar, toch testen!
 - Particulier/Overheid
- › Bereidende (ziekenhuis) apotheker



Gebruik je wel eens een monografie?



Ja, (vandaag nog,) dus regelmatig

Wel eens een keertje gezien

Nooit; voor het laatst tijdens de opleiding!

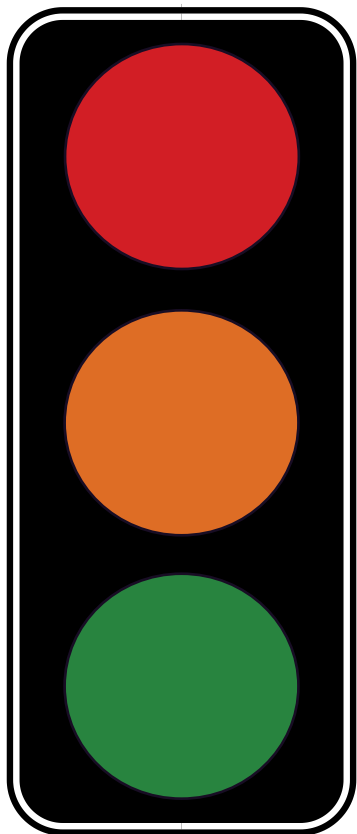


Wat is een monografie?

- › Een monografie is een kenmerkende beschrijving van een farmaceutisch attribuut (grondstof, toedieningsvorm) waarin de specificaties en testmethoden zijn vastgelegd, zodat dit attribuut eenduidig is gekarakteriseerd.
- › Een monografie is zodanig opgesteld dat een derde onafhankelijke partij, na onderzoek, eenduidig tot de conclusie kan komen: het attribuut voldoet ja, dan wel nee, aan de beschrijving van de Europese farmacopee.
- › Alle benodigdheden zijn vastgelegd: reagentia, apparatuur, referentiestoffen.
- › Daartoe moeten alle testen uit de monografie worden uitgevoerd; alleen de KENMERKEN zijn niet verplicht (“wit tot nagenoeg wit”).
- › De Europese farmacopee bevat monografieën voor werkzame bestanddelen, hulpstoffen, toedieningsvormen, en finished products bestemd voor het gebruik in geneesmiddelen voor mens en dier.



Hoe komt een monografie in de Ph.Eur.?



Bedrijf die de stof en GNM heeft ontwikkeld stelt de monografie op en plaatst deze

Bedrijf die het geneesmiddel wil namaken stelt deze op en plaatst deze

Anders,...



Europese Farmacopee Commissie (EFCie)

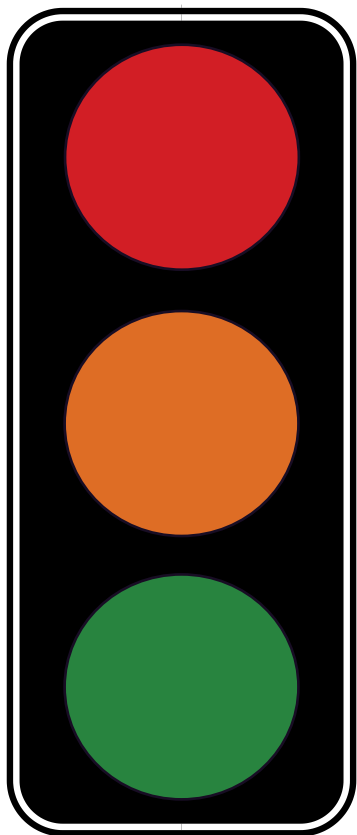
- komt 3x per jaar bijeen (mrt, jun, nov)
- Presidium (vz, vice vz (2x), directeur EDQM, Secretaris, Senior scientific officers (biologicals, chemicals))
- Delegaties, waarnemers, voorzitters expertgroepen, secretariaat (scientific officers)
- De EFCie stelt het werkprogramma vast
- De EFCie stelt de monografieën vast
- De EFCie bepaalt de inhoud van de Europese Farmacopee

Hoe komt een monografie tot stand?



- > Verzoek nationale delegatie
- > Enquête secretariaat EP Commissie
 - ja/nee/geen interesse
 - toezegging capaciteit en onderzoeksmateriaal
- > Toewijzing aan expertgroep (op basis van productiewijze)
- > **Finale draft -> publicatie in Pharmeuropa (voor ophalen publieke opinie)**
- > Commentaar belanghebbenden en nationale farmacopee autoriteiten (< 6 mnd)
- > Verwerking commentaar in de expertgroep
- > OK? -> presentatie aan de EP Commissie
- > OK? -> publicatie DEF (7 mnd) -> Public Health Committee
- > OK? -> Na 6 mnd van kracht
- > Wijziging/Intrekking: te starten bij een nationale delegatie

Wat is een CEP?



Certificate of Exceptional Product

Certificate of Suitability

Anders...



CEP

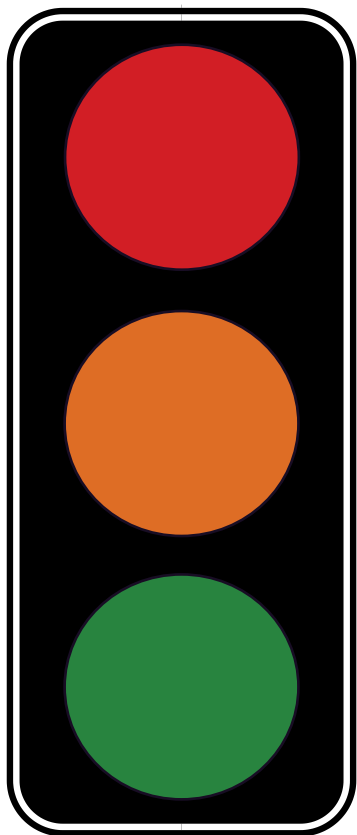


- › Certificate of Suitability (CEP): de grondstof is geschikt!
 - Bedrijven (producenten) kunnen een CEP aanvragen (kost geld)
 - Daarvoor dient een CTD ingediend te worden bij de EDQM – EDQM beoordeelt of de grondstof geschikt is:
 - daarbij wordt ondermeer gekeken naar de syntheseroute. Levert die geen andere onzuiverheden op dan de grondstof van de originator?



- Soms voert de EDQM een GMP-inspectie uit bij de faciliteit (door EDQM + één van de EU inspectiediensten)
- Een CEP fungeert als marketingtool en geeft bepaalde zekerheid aan de gebruikers

Hoe zie je of een stof een CEP heeft?



Staat op etiket en het CoA (Ph.Eur)

Dat zegt de leverancier

Dat controleer je in de online Ph.Eur.



CEP



› Certificate of suitability (CEP)

- In de online PhEur kan je zien:
 - Welke bedrijven beschikken over een CEP voor een bepaalde grondstof.
 - Welke bedrijven niet meer beschikken over een CEP
 - Daarnaast staat soms aangegeven welke syntheseroute gebruikt is.
- Een CEP kan bestaan voor API, maar ook voor hulpstof (excipient) of intermediate. (Er moet een monografie zijn)

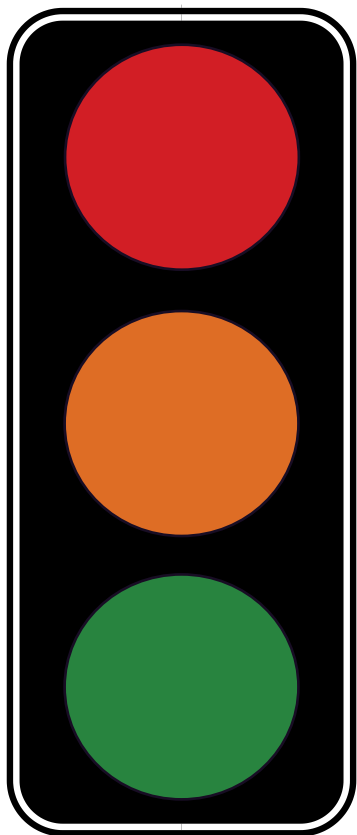


[Link naar database](#)

	Monograph Number	Substance	Type CEP	Certificate (CEP) Holder	Holder	Certificate (CEP) Number	Issue Date CEP	Status CEP	Renewal due	End date CEP	Closure Date of last Procedure
					SPOR ORG-ID SPOR LOC-ID						
CEP	49	Paracetamol	Chemical	Indukern Chemie AG Schlieren CH		R0-CEP 2000-002 - Rev 00	22/10/2001	Withdrawn by EDQM Failure to CEP procedure		09/10/2002	09/10/2002
	49	Paracetamol	Chemical	Bristol Laboratories Ltd Harrow GB		R0-CEP 2001-092 - Rev 02	13/10/2004	Withdrawn by Holder		25/10/2005	25/10/2005
	49	Paracetamol	Chemical	Rhodia Organique SAS Lyon FR		R1-CEP 1996-004 - Rev 02	14/02/2005	Withdrawn by Holder		21/06/2006	12/11/2009
	49	Paracetamol	Chemical	RHODIA OPERATIONS SAS Aubervilliers FR		R2-CEP 1992-010 - Rev 02	31/08/2006	Withdrawn by Holder		09/11/2011	31/08/2006
	49	Paracetamol	Chemical	Weistar Industry Limited Huzhou CN		R0-CEP 2006-156 - Rev 00	17/04/2008	Withdrawn by EDQM Failure to CEP procedure		16/04/2013	16/04/2013
	49	Paracetamol	Chemical	ANHUI BBKA LIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Bengbu CN		R0-CEP 2011-278 - Rev 00	30/03/2012	Expired		31/03/2017	03/04/2017
	49	Paracetamol	Chemical	SPEGX LLC Webster Groves US		R1-CEP 1996-039 - Rev 04	25/04/2018	Valid			10/09/2024
	49	Paracetamol	Chemical	LIAOYUAN CITY BAIKANG PHARMACEUTICAL CO. LTD Liaoyuan CN		R1-CEP 2007-054 - Rev 03	06/11/2019	Withdrawn by EDQM GMP non-compliance		03/01/2024	22/08/2022
	49	Paracetamol	Chemical	ZHEJIANG KANGLE PHARMACEUTICAL CO., LTD. Wenzhou CN		R1-CEP 2004-309 - Rev 02	18/03/2020	Valid			17/03/2022
	49	Paracetamol	Chemical	HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Hengshui City CN		R1-CEP 2005-032 - Rev 04	15/02/2021	Valid			12/02/2026
	49	Paracetamol	Chemical	HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Hengshui City CN		R1-CEP 2012-148 - Rev 03	01/03/2021	Valid			22/03/2022
	49	Paracetamol	Chemical	NOVACYL Ecully FR		R1-CEP 2002-214 - Rev 04	29/04/2021	Valid			10/10/2024
	49	Paracetamol	Chemical	MEGHMANI LLP Ahmedabad IN		R1-CEP 2015-377 - Rev 00	25/07/2022	Valid			25/07/2022
	49	Paracetamol	Chemical	SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED Hyderabad IN		R1-CEP 2000-144 - Rev 06	01/12/2022	Valid			17/05/2024
	49	Paracetamol	Chemical	EDMOND PHARMA S.R.L. Paderno Dugnano IT		R0-CEP 2021-415 - Rev 00	20/07/2023	Valid	20/07/2028		20/07/2023
	49	Paracetamol	Chemical	MEGHMANI LLP Ahmedabad IN	100038840 100081520	CEP 2022-132 - Rev 00	10/07/2024	Valid	10/07/2029		10/07/2024
	49	Paracetamol	Chemical	FARMSON BASIC DRUGS PRIVATE LIMITED Vadodara IN	100052301 100092105	CEP 2002-020 - Rev 11	13/08/2024	Valid			13/10/2025
	49	Paracetamol	Chemical	APITORIA PHARMA PRIVATE LIMITED Hyderabad IN	100049668 100086364	CEP 2022-082 - Rev 01	04/11/2024	Valid	02/05/2029		04/11/2024
	49	Paracetamol, 14 micronised grades	Chemical	ATABAY KIMYA SANAYI VE TICARET A.S. Istanbul TR	100017338 100026137	CEP 1995-050 - Rev 06	18/12/2024	Valid			18/12/2024
	49	Paracetamol	Chemical	ANQIU LU'AN PHARMACEUTICAL CO., LTD. Weifang CN	100020492 100094456	CEP 2000-124 - Rev 12	19/12/2024	Valid			19/12/2024
	49	Paracetamol	Chemical	GRANULES INDIA LIMITED Hyderabad IN	100011671 100097387	CEP 1998-047 - Rev 07	02/09/2025	Valid			02/09/2025
	49	Paracetamol	Chemical	IOL CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LIMITED Ludhiana IN	100017919 100037377	CEP 2022-085 - Rev 01	12/03/2026	Valid	03/05/2028		12/03/2026
	49	Paracetamol, PNCB route	Chemical	APITORIA PHARMA PRIVATE LIMITED Hyderabad IN	100049668 100086364	CEP 2025-428 - Rev 00	23/03/2026	Valid	23/03/2031		23/03/2026



U heeft uw proces gevalideerd met een grondstof met een CEP. Kunt u nu ook dezelfde type grondstof van een andere leverancier gaan gebruiken zonder validatie?

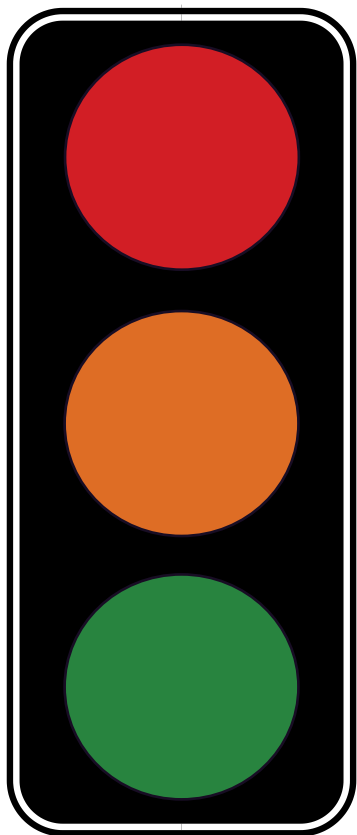


Ja, dat is een van de voordelen van een CEP

De procesvalidatie mag (deels) overgenomen worden

Nee

Heb je toegang tot de online Ph.Eur?



Ja

Nee, of ik heb nog wel een oude papieren editie staan.

Via een collega...



European Pharmacopoeia Online

Home Access to texts Archives Store

EN ROELOF MOL

paracetamol

Title/text No, only

Search filters

Advanced

Table of contents

Collapse all

- ☐ 01 General Notices (0)
- ☐ 02 Methods of analysis (1)
- ☐ 03 Materials for containers and cont... (0)
- ☐ 04 Reagents (2)
- ☐ 05 General texts (2)
- ☐ 06 General monographs (0)
- ☐ 07 Dosage forms (0)
- ☐ 08 Vaccines (0)
- ☐ 09 Immunoser... (0)
- ☐ 10 Radiopharmaceutical preparation... (0)
- ☐ 11 Sutures (0)
- ☐ 12 Herbal drugs and herbal drug pre... (0)
- ☐ 13 Homoeopathic preparations (0)
- ☐ 14 Monographs A-C (0)
- ☐ 15 Monographs D-K (0)
- ☐ 16 Monographs L-P (2)
- [Labetalol hydrochloride](#)
- [Lacosamide](#)
- [Lacosamide infusion](#)
- [Laricamprine oral solution](#)

Back to results

Results (6/7)

Highlights (0/8)



General Notices apply to all monographs and other texts.



See the information section on general monographs.



Knowledge database

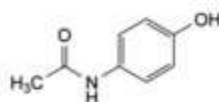


RS store

04/2022:0049

PARACETAMOL

Paracetamolum



C₈H₉NO₂

M_r 151.2

[103-90-2]

DEFINITION

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent), very slightly soluble in methylene chloride.

Information

Text number: 0049

Text type: Individual monograph

In force
as of 01/04/2022
Issue 10.7

Change issue 10.7

Paracetamol - European Pharmacopoeia Monograph Details

https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/0049

Search Database online | Knowledge Database

Detailed view of Paracetamol.

Status

In use

Monograph Number

00049

English Name

Paracetamol

French Name

Paracétamol

Latin Name

Paracetamolum

Pinyin Name

Chinese Name

Pharmeuropa

32.1

Last published in English

10.7

Last published in French

10.7

On-going

Revision

State of work

0

Pharmeuropa

Description

Assay: optimisation of the analytical procedure (e.g. replacing titrimetry by liquid chromatography), particularly since the current assay is cumbersome to carry out and requires visual detection of the end-point.

Chromatogram

Available

Additional information

Not available

History

[View history](#)

Interchangeable (ICH_Q4B)

NO

Pharmacopoeial harmonisation

NO

Reference standards

Available since	Cat. No.	Name	Batch No.	Unit Quantity	Price	SDS Product Code
	P0300000	PARACETAMOL CRS	4	50 MG	90 EUR	201600685
	Y0001945	PARACETAMOL IMPURITY J CRS	2	15 MG	90 EUR	202100299
	Y0001955	PARACETAMOL IMPURITY K CRS	1	15 MG	90 EUR	201601115

Practical Information

Test(s)	Brand Name/Information
Related substances	Halo C18 is suitable, D0 (Dwell volume used for the development of the analytical procedure) = 1.13mL.

CEP

Monograph Number	Substance	Type CEP	Certificate (CEP) Holder	Holder SPOR ORG-ID SPOR LOC-ID	Certificate (CEP) Number	Issue Date CEP	Status CEP	Renewal due	End date CEP	Closure Date of last Procedure
49	Paracetamol	Chemical	Indukern Chemie AG Schlieren CH		R0-CEP 2000-002 - Rev 00	22/10/2001	Withdrawn by EDQM Failure to CEP procedure		09/10/2002	09/10/2002
49	Paracetamol	Chemical	Bristol Laboratories Ltd Harrow GB		R0-CEP 2001-092 - Rev 02	13/10/2004	Withdrawn by Holder		23/10/2005	25/10/2005
49	Paracetamol	Chemical	Rhodia Organique SAS Lyon FR		R1-CEP 1996-004 - Rev 02	14/02/2005	Withdrawn by Holder		21/06/2006	12/11/2009
49	Paracetamol	Chemical	RHODIA OPERATIONS SAS Aubervilliers FR		R2-CEP 1992-010 - Rev 02	31/08/2006	Withdrawn by Holder		09/11/2011	31/08/2006
49	Paracetamol	Chemical	Weistar Industry Limited Huzhou CN		R0-CEP 2006-156 - Rev 00	17/04/2008	Withdrawn by EDQM Failure to CEP procedure		16/04/2013	16/04/2013
49	Paracetamol	Chemical	ANHUI BBKA LIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Bengbu CN		R0-CEP 2011-278 - Rev 00	30/03/2012	Expired		31/03/2017	03/04/2017
49	Paracetamol	Chemical	SPECIX LLC Webster Groves US		R1-CEP 1996-039 - Rev 04	25/04/2018	Valid			10/09/2024
49	Paracetamol	Chemical	LIAOYUAN CITY BAIKANG PHARMACEUTICAL CO. LTD Liaoyuan CN		R1-CEP 2007-054 - Rev 03	06/11/2019	Withdrawn by EDQM GMP non-compliance		03/01/2024	22/08/2022
49	Paracetamol	Chemical	ZHEJIANG KANGLE PHARMACEUTICAL CO., LTD. Wenzhou CN		R1-CEP 2004-309 - Rev 02	18/03/2020	Valid			17/03/2022
49	Paracetamol	Chemical	HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Hengshui City CN		R1-CEP 2005-032 - Rev 04	15/02/2021	Valid			12/02/2026
49	Paracetamol	Chemical	HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Hengshui City CN		R1-CEP 2012-148 - Rev 03	01/03/2021	Valid			22/03/2022



Infographic: bereiden (voor link, zie referenties)



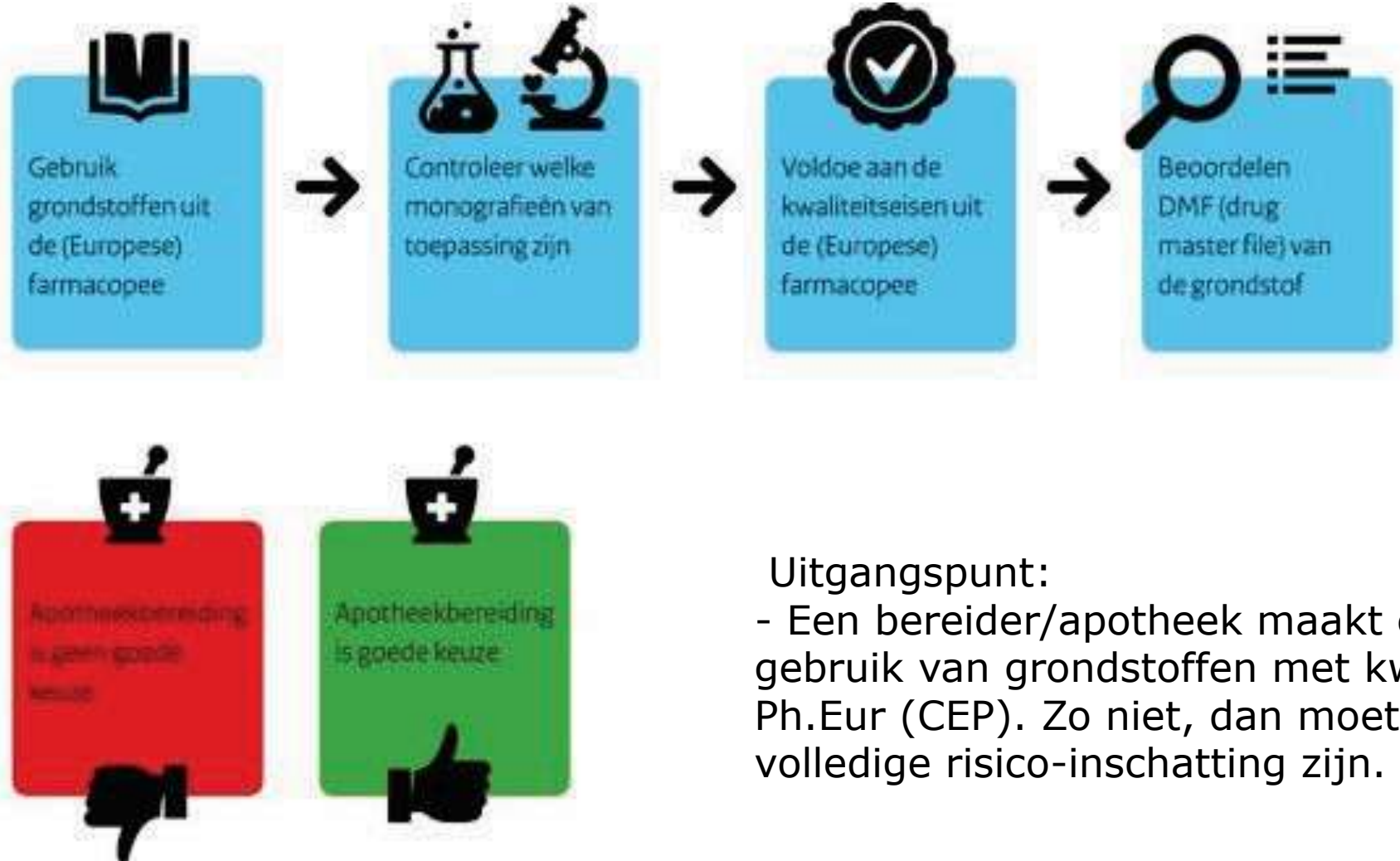
Stap 1

Ga na waaraan een apotheekbereiding moet voldoen



Stap 2

Maak een afweging of een apotheekbereiding de beste keuze is



Uitgangspunt:

- Een bereider/apotheek maakt enkel gebruik van grondstoffen met kwalificatie Ph.Eur (CEP). Zo niet, dan moet er een volledige risico-inschatting zijn.



IGJ Q&A over API

The screenshot shows a web browser window displaying the IGJ (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd) website. The page title is 'Veelgestelde vragen over API's'. The header includes the IGJ logo and the text 'Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd' and 'Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport'. Below the header, there is a search bar and a link to 'Download: printversie'. The main content area features a notice about the page being updated on 1 December 2025 and a section titled 'Algemeen' with four expandable questions:

- 1. Wat is een API?
- 2. Wanneer moet ik een API-registratie hebben?
- 3. Wanneer is een stof geen API?
- 4. Wat wordt bedoeld met 'productie' van een API?

[Link naar Q&A](#)



Praktische aspecten – written confirmation



^ 21. Wat is een “written confirmation” en wie geeft deze af?

Voor API's die van buiten de [EER](#) geïmporteerd worden, moet een “written confirmation” afgegeven zijn. De fabrikant van de API (buiten de EER) vraagt deze aan als het fabricageproces voldoet aan Europese GMP (ICH/Q7) of een vergelijkbare GMP. De autoriteit van het land waar de fabrikant van de API gevestigd is geeft de “written confirmation” af.

De Inspectie controleert tijdens de reguliere inspecties van fabrikanten van geneesmiddelen of de bijbehorende “written confirmation” aanwezig is.

Veel antwoorden op vragen over “written confirmation” kunt u terug vinden in de [Europese Q&A](#) op de website van de Europese Commissie. Daarnaast kunt u op de website van de Europese Commissie de “[listing of third countries](#)” vinden voor landen waar de regels voor GMP vergelijkbaar zijn (of nog in afwachting zijn van deze beoordeling) met de Europese regels voor GMP.

Praktische aspecten – welke testen?



- ✓ Worden alle verplichte testen uitgevoerd; Check of alle relevante monografieën bij de testspecificaties zijn gebruikt:
 - Stof-specifieke monografie
 - Algemene toedieningsvorm monografie
 - Algemene monografieën
 - General Notices
 - **Substances for Pharmaceutical Use – Pharmaceutical Preparations.**

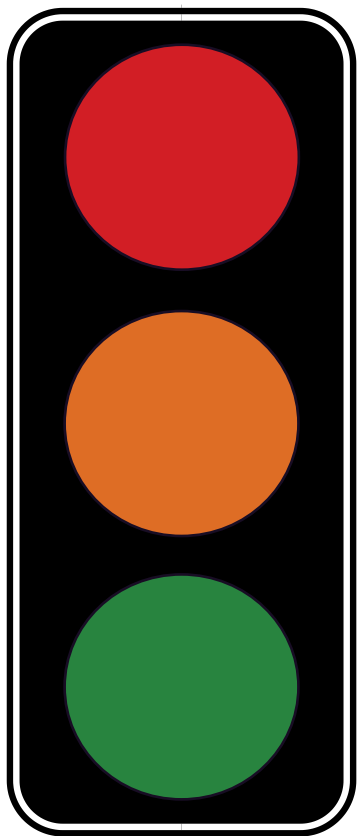
Praktische aspecten ✓ Op het moment van verwerken van de API in een



-welke versie? geneesmiddel moet er tegen
de op dat moment geldende
versie zijn getest!



Mag ik een food grade werkzame stof of excipient in een geneesmiddelen verwerken



Ja, dat voldoet toch ook aan kwaliteitseisen

Ja, mits ik aanvullend onderzoek verricht

Ja, mits ik een risicoanalyse uitvoer waarom dit mag

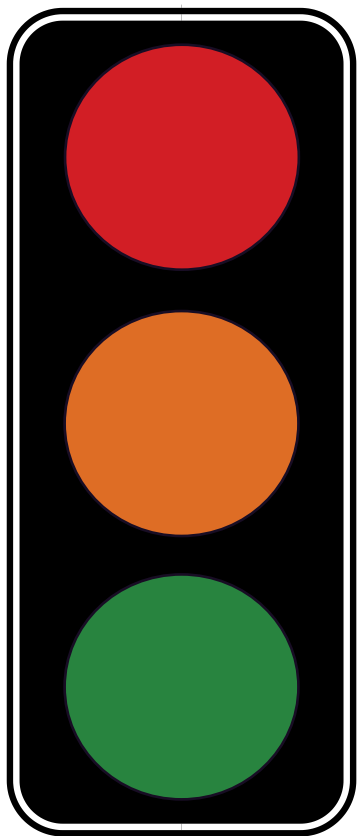


Food vs Pharma



- ✓ Voor veel excipients kan je Food-grade en Pharma-grade krijgen. De eerste is meestal goedkoper, maar niet conform GMP deel II geproduceerd!

Heeft u wel eens een leverancier geaudit?



Ja, leuk! Lekker er even tussenuit!

Nee, ik vertrouw er op dat inspecteurs, API-fabrikanten en leveranciers hun werk goed doen.

Nee, ik zie op m'n werkplek meer dan genoeg mensen.

Praktische punten Audits

> Heb geauditeerd?

je als QP de fabrikant van je API in China wel eens



- › Vaak is dit zware chemische industrie, c



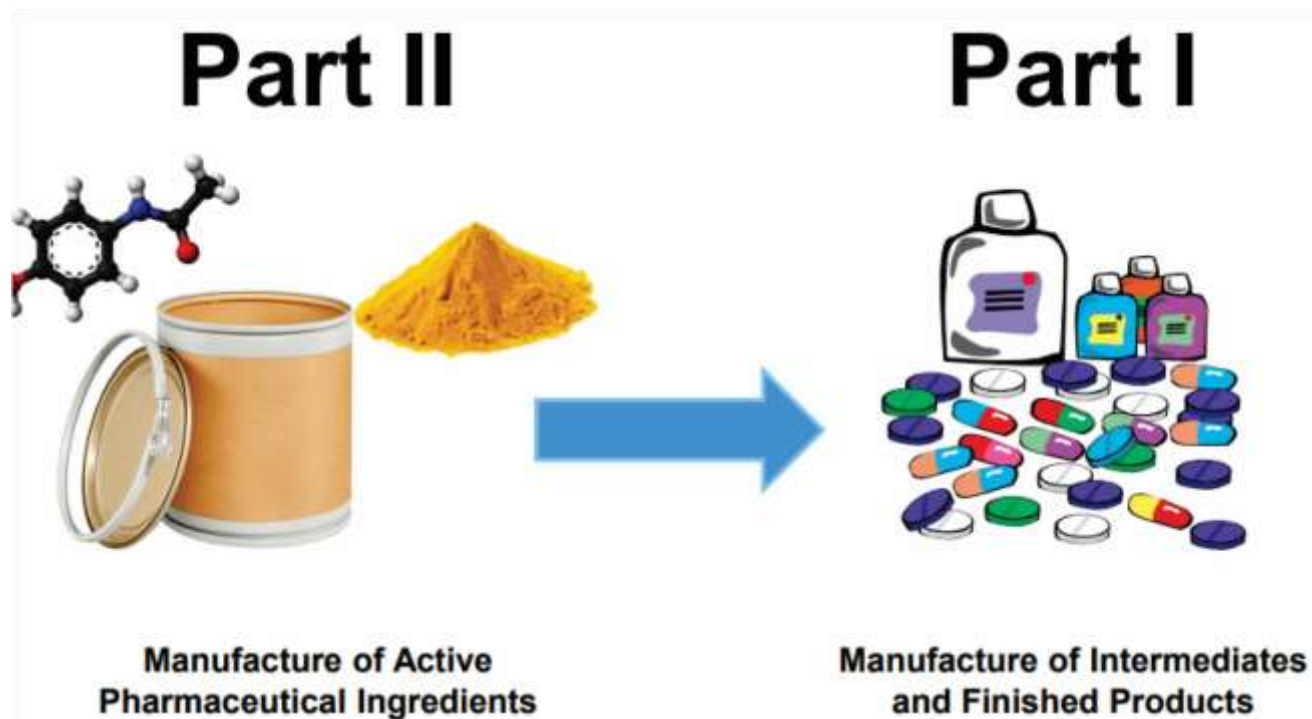


II werken

- › Ook bij de EDQM-inspecties bij CEP-houders worden veel noncompliances uitgedeeld
- › **Een CEP ontslaat je niet van je eigen verantwoordelijkheid!**



Praktische punten –Audits (2)



- Een fabrikant van een API moet voldoen aan GMP deel II (GMP voor API). Men hoeft niet te voldoen aan GMP deel I (GNM).
- GMP deel II heeft veel lagere eisen dan deel I.

Note: IGJ verwacht niet dat u strenger bent dan geëist kan worden.



Voorbeelden van tekortkomingen



- › Een koelwaterleiding is aangetroffen boven de deur naar de extractieruimte vol roest, schimmel en lekkage.
- › Het enige luchtfilter voor drogen van de API is stukgemaakt vanwege te grote drukval. Resten filterdoek en omgevingsvuil belanden in API.
- › De vrijgifte van charges is onvoldoende geborgd, zoals blijkt uit de volgende voorbeelden:
 - In batchdocumentatie zijn vakken gekleurd voor 'kritisch', 'in proces controle' of 'aanvullende checks'. Er is niet beschreven welke (extra) controles hier op plaatsvinden.
 - In de bekeken batchdocumentatie staat 1x 'systeemafwijking' genoemd. Een verwijzing naar een afwijking of de afwijking zelf ontbreekt.



- De volledigheid van de batchdocumentatie kon niet worden geverifieerd door middel van een checklijst of instructies uit de vrijgifteprocedure.

Praktische punten – referentie standaarden

- ✓ De compendial standaarden (EDQM) zijn de standaard. Primaire en secundaire standaarden mogen worden gebruikt maar moeten worden gekwalificeerd tegen de Ph.Eur.-standaard.
- ✓ Bij aanpassingen van methodes worden cross-validaties uitgevoerd
- ✓ Er is een systeem om wijzigingen in monografieën te signaleren en in interne processen te verwerken





Praktische punten – referentie standaarden

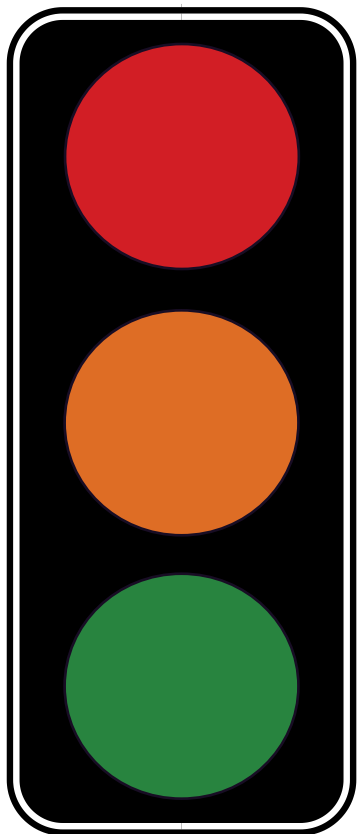
- › Op het label staat bijv. ca. 100 mg (zie voorbeeld).
- › De “ca. 100 mg” is toegevoegd aan het etiket vanwege douane-eisen. Exacte inhoud in massa is niet bekend aangezien het als vloeistof wordt afgevuld en gevriesdroogd.



- › Op de bijbehorende leaflet staat in het geval van een activiteits-assay geen gewicht maar een activiteit (in IU). Daarnaast staat in het leaflet dat de gehele vial in 1 keer gebruikt moet worden.
- › Dit kan dus ook gaan om standaarden waarbij de concentratie wordt bepaald: VB een vial met ca. 10 mg salbutamol kan dus 10,5 mg stof bevatten waarbij droge stof 10 mg is. Ook dan kan je niet een deel uitwegen.
- › **Volg de instructie in het leaflet (staat ook online)**



De analysecertificaten van API's zijn goed



Ja

Nee

Weet niet. Ben al lang blij dat er een CoA is.



Praktische punten - CoA

- ✓ Analysecertificaten:
- ✓ Gebruikers dienen **zelf** een inkeur te doen conform Ph.Eur.
- ✓ Gebruik je een CoA van een leverancier, dan dien je die kritisch te auditeren.
- ✓ Zijn alle testen uitgevoerd en de resultaten benoemd?
- ✓ Is het duidelijk wanneer resultaten worden overgenomen van anderen?

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	Magnesium Citrate Anhydrous		Manufacturing Date	Aug.25,2017
Batch No.	170825	Expiration Date	Aug.24,2019	
Quantity	100kg			

ITEMS	STANDARDS	RESULTS
Appearance	white or almost white, fine, slightly hygroscopic powder. soluble in water and dilute hydrochloric acid, practically insoluble in ethanol(96%).	
Identification A and B	A: Reaction of Citrates B: Reaction of Magnesium	Conforms
Content (on dry basic)	97.5-100.5%	99.2%
	5-9	7.6



- ✓ Is een vigerende versie gebruikt en wordt het versienummer van de farmacopee aangegeven?
- ✓ Soms wordt er gefraudeerd met de versienummer waartegen is getest ✓ Kijk wat meest recente wijziging in monografie is. Blijkt dat uit de CoA?
- ✓ Kwantitatieve methodes moeten resulteren in een getalsmatige uitslag (niet “conform”)



Samenvattend...

> Welke grondstoffen kan je gebruiken?

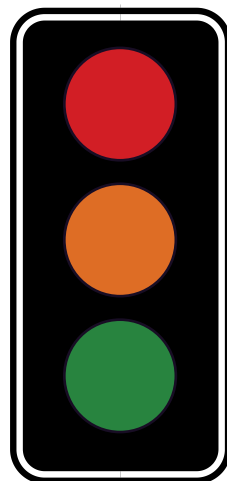
- Alleen grondstoffen waarvoor een CEP beschikbaar is, en die grondig zijn getest tegen alle relevante en vigerende monografieën. Zo niet dan is een volledige risico-inschatting vereist.
- Koop alleen API en hulpstoffen bij houders van een API-registratie. Koop je de API rechtstreeks bij de fabrikant buiten de EER, dan moet er een CoA, written confirmation en kwalificatie van de fabrikant aanwezig zijn (incl. audit).
- Een fabrikant moet na aankoop wel zelf de API inkeuren conform de relevante monografieën.
- De PhEur. is relevant voor iedereen die bij de productie en controle van geneesmiddelen betrokken is.



API-fabrikanten in NL

In overweging nemende:

- De geopolitieke instabiliteit,
- De lengte van de keten,
- De huidige tekorten aan GNM,
- Het tekort aan sommige APIs,
- Verschillende standaarden m.b.t. milieu- en
Maakt geen verschil ARBO-wetgeving wereldwijd,



Meer



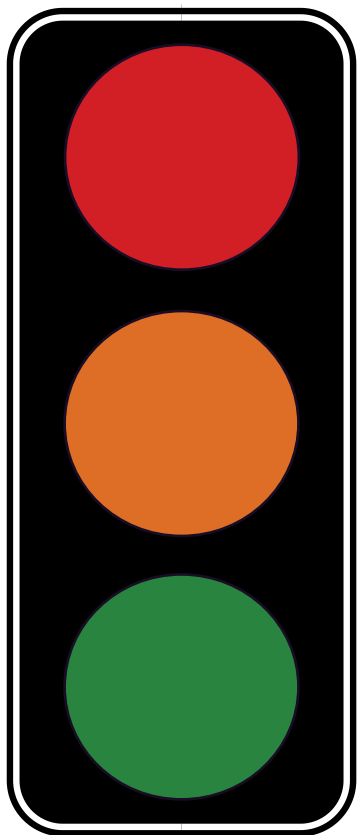
- Het GMP/kwaliteitsniveau in de EER, Minder
- ...

Zouden we dan meer of minder API-fabrikanten in **Nederland en de EER** moeten hebben?



Vragen





Nee

Ja, namelijk...