

Veel gestelde vragen over werkzame stoffen ofwel API's van geneesmiddelen.

Informatie voor firma's die werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor mensen willen gaan produceren, importeren en/of distribueren.

Algemeen

1. Wat is een API (Active Pharmaceutical Ingredient)?
2. Wanneer moet ik een API-registratie hebben?
3. Wanneer is een stof geen API?
4. Wat wordt bedoeld met *productie* van een API?
5. Wat wordt bedoeld met *import* van een API?
6. Wat wordt bedoeld met *distributie* van een API?
7. Bij welke instantie moet ik mijn bedrijf registreren als API producent, importeur, distributeur ?
8. Ik heb het aanmeldingsformulier ingestuurd, mag ik nu beginnen met mijn activiteiten?
9. Welke uitzonderingen zijn er, in welke gevallen is een API-registratie niet nodig?
10. Ik heb een Groothandelsvergunning voor geneesmiddelen, moet ik me dan toch nog registreren als distributeur van API's?
11. Ik ben eigenaar van de API en besteed de opslag en het vervoer uit aan derden, moet ik als eigenaar een API-registratie hebben?
12. Ik importeer/distribueer API's in opdracht van de eigenaar van de API's, moet ik als opdrachtnemer een API-registratie hebben?
13. Ik heb API's in opslag in opdracht van de eigenaar van de API's, moet ik een API-registratie hebben?
14. Ik vervoer API's in opdracht van de eigenaar van de API's, moet ik als vervoerder een API-registratie hebben?
15. Moet ik me als fabrikant van geneesmiddelen, die daarvoor API's buiten de EER haalt, registreren als importeur van die API's?
16. Ik heb een Opiumontheffing voor API's die als opiumwetmiddel op lijst I/II van de Opiumwet staan. Moet ik nu ook nog een API-registratie hebben?
17. Bij welke instantie moet ik wijzigingen met betrekking tot mijn API-registratie doorgeven?

API fabrikant

18. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als fabrikant van enkel API's, die ik wil verkopen aan andere firma's?
19. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als fabrikant van API's en tevens van geneesmiddelen?
20. Moet ik mij als fabrikant van API's ook houden aan de GDP-richtlijnen?
21. Wat is een "written confirmation" en wie geeft deze af?

API importeur of distributeur

22. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als ik API's wil gaan importeren?
23. Welke informatie moet ik meesturen met de API die ik lever aan mijn afnemer?
24. Waar let de Douane op bij API's?
25. Hoe moet ik API's opslaan?
26. Moeten API's gescheiden van geneesmiddelen en niet-geneesmiddelen worden opgeslagen?
27. Wanneer moeten API's in quarantaine (afgescheiden) worden geplaatst?
28. Wat is temperatuurmapping en hoe lang moet ik een (initiële) temperatuurmapping van het magazijn uitvoeren?
29. Wanneer mag ik Mean Kinetic Temperature gebruiken? In welke context mag het als onderdeel van een risicobeoordeling bij temperatuurafwijkingen worden toegepast?

Aangewezen persoon

30. Wie is verantwoordelijk voor het kwaliteitssysteem rondom API's?
31. Wat zijn de eisen aan een Aangewezen Persoon?
32. Mag een Qualified Person (QP) of een Responsible Person (RP) die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelen ook als Aangewezen Persoon voor de API's optreden?
33. Mag ik een Aangewezen Persoon inhuren?

Documentatie

34. Welke documentatie moet in het aan- en verkoopdossier van een API zitten?
35. Wie moet over de aan- en verkoopdossiers van API's beschikken?

Kwalificatie van leveranciers en afnemers

36. Welke bronnen zijn er om te verifiëren of een leverancier bevoegd is?
37. Welke bronnen zijn er om te verifiëren of een afnemer bevoegd is?

Regelgeving en inspecties

38. Met welke wet- en regelgeving heb ik als API producent, importeur, distributeur te maken en waar kan ik dit vinden?
39. Waar kan ik meer praktische informatie vinden over deze regelgeving?
40. Wat is het verschil tussen een API-registratie en een GMP of GDP certificaat?
41. Wanneer kan mijn bedrijf een inspectiebezoek verwachten en wie voert dit inspectiebezoek uit?
42. Wat gebeurt er wanneer ik voor mijn bedrijf geen API-registratie heb aangevraagd, terwijl ik dit wel had moeten doen?
43. Wat gebeurt er als mijn bedrijf een API-registratie heeft, maar tijdens een inspectie blijkt dat er niet is voldaan aan de GMP/GDP richtlijnen?

Algemeen

1. Wat is een API?

API is de afkorting voor Active Pharmaceutical Ingredient oftewel werkzame stof. Het is een stof of een mengsel van stoffen die gebruikt wordt als werkzame stof(fen) in een geneesmiddel.

2. Wanneer moet ik een API-registratie hebben?

Een fabrikant die API's produceert en een groothandel die API's importeert en/of distribueert moeten voordat zij met deze activiteiten starten een API-registratie aanvragen bij [Farmatec](#).

Alleen wanneer U beschikt over een API-registratie mag u werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor mensen gaan produceren, importeren en/of distribueren.

Het produceren, importeren en/of distribueren van werkzame stoffen zonder een API-registratie is een overtreding van Artikel 38 lid 1 van de Geneesmiddelenwet (zie vraag 42).

3. Wanneer is een stof geen API?

- Wanneer de stof niet voor de productie van een geneesmiddel gebruikt gaat worden.
- Wanneer de stof een tussenproduct van een werkzame stof is.
- Wanneer de stof een tussenproduct (intermediair) voor een geneesmiddel is, waarbij de werkzame stof al gemengd is met hulpstoffen voor het geneesmiddel.
- Wanneer de stof in kleine hoeveelheden wordt gebruikt bij het testen van apparatuur en niet wordt gebruikt als werkzame stof in een geneesmiddel.

Zie ook vraag 9.

4. Wat wordt bedoeld met *productie* van een API?

Productie betekent bereiden door chemische synthese, onttrekken (extractie) uit een natuurlijke bron of bereiden door een biologisch proces. Eventueel steriliseren, primair verpakken (verpakking die direct in contact staat met de stof) en secundair verpakken (verpakking om de primaire verpakking heen) hoort ook onder productie.

5. Wat wordt bedoeld met *import* van een API?

Indien de API buiten de Europees Economische Ruimte ([EER](#)) wordt gehaald en binnen de grenzen van de [EER](#) wordt gebracht. Hiermee wordt de fysieke import van API's (de stoffen zelf) bedoeld, niet als het alleen gaat om financiële import.

6. Wat wordt bedoeld met *distributie* van een API?

Distributie omvat iedere activiteit die erin bestaat werkzame stoffen aan te schaffen, in te voeren (= import, zie vraag 5), te houden (= opslag, langer dan 72 uur), te leveren (aan groothandels, apotheekhoudenden of geneesmiddelenfabrikanten) of uit te voeren (buiten de [EER](#)). Dit zijn activiteiten die door een API groothandel uitgevoerd mogen worden.

7. Bij welke instantie moet ik mijn bedrijf registreren als API producent, importeur, distributeur?

Dit doet u door u aan te melden bij [Farmatec](#). Op hun website vindt u het aanmeldingsformulier, informatie over de procedure en hoe u wijzigingen moet doorgeven. Farmatec neemt namens de minister voor Medische Zorg een besluit op uw aanvraag. In het geval van een positief besluit krijgt u de API-registratie. Deze API-registratie kunt u terug vinden in de [EudraGMDP](#) database onder het tabblad "API REG". De API-registratie heeft geen geldigheidstermijn.

8. Ik heb het aanmeldingsformulier ingestuurd, mag ik nu beginnen met mijn activiteiten?

Nee. U mag pas 60 dagen na ontvangst van het registratieformulier, zoals door Farmatec aan u bevestigd, beginnen met uw activiteiten. Deze termijn kan verlengd worden wanneer Farmatec uw aanvraag voor advies voorlegt aan de IGJ, omdat uw bedrijf niet voldoet aan alle registratie eisen en/of de goede vervaardigingspraktijken (GMP) en/of goede distributie praktijken (GDP). In dat geval is het mogelijk dat IGJ een inspectie bij uw bedrijf uitvoert voordat uw registratie bevestigd wordt.

9. Welke uitzonderingen zijn er, in welke gevallen is een API-registratie niet nodig?

- Voor bloedplasma (dat niet bewerkt wordt).
- Voor geneesmiddelen die gebruikt worden in onderzoek of voor het testen van apparatuur. Zie ook vraag 3. Voor meer gedetailleerde informatie zie vragen 2 en 3 van de [Europese Q&A](#) op de website van de Europese Commissie.
- Voor werkzame stoffen bestemd voor de productie van diergeneesmiddelen is een API-registratie veterinair. Gedetailleerde informatie vindt u op de websites van Bureau Diergeneesmiddelen van het [College ter Beoordeling van Geneesmiddelen](#) (CBG) en [Farmatec](#).
- Indien de API fysiek niet binnen de [EER](#) komt wanneer u een API financieel importeert uit/inkoopt in een land buiten de [EER](#) (bijv. China), maar de API vanuit dat land fysiek rechtstreeks wordt afgeleverd aan een afnemer buiten de [EER](#) (bijv. Afrika).
- Wanneer u bemiddelt in API's, dit in tegenstelling tot het bemiddelen in geneesmiddelen wat wel registratieplichtig is. Onder bemiddeling wordt verstaan dat u onderhandelt namens een andere (rechts)persoon, maar geen eigenaar wordt van de API en ook geen fysieke omgang heeft met de API, dus deze niet vervoert of opslaat.

10. Ik heb een Groothandelsvergunning voor geneesmiddelen, moet ik me dan toch nog registreren als distributeur van API's?

Ja. Voor groothandelen in geneesmiddelen heeft u een G-vergunning nodig. En voor distribueren van API's een API-registratie. Voor API's geldt andere regelgeving dan voor geneesmiddelen, hoewel er voor goede distributiepraktijken (GDP) veel overeenkomsten zijn.

11. Ik ben eigenaar van de API en besteed de opslag en vervoer uit aan derden, moet ik als eigenaar een API-registratie hebben?

Ja. Wanneer u API's aanschaft, invoert, levert of uitvoert moet u in het bezit zijn van een API-registratie. Indien u opslag en vervoer uitbesteed moet u er op toe zien dat de opdrachtnemer bekend is met en zich houdt aan de geschikte opslag- en vervoersomstandigheden, zoals omschreven in de GDP-API-richtsnoer (zie link bij regelgeving). U moet als opdrachtgever een schriftelijke overeenkomst (contract) hebben met de opdrachtnemer waarin de taken en verantwoordelijkheden duidelijk zijn vastgelegd, liefst met een kruisjeslijst waaruit ieders verantwoordelijkheid blijkt.

12. Ik importeer/distribueer API's in opdracht van de eigenaar van de API's, moet ik als opdrachtnemer een API-registratie hebben?

Ja. Importeren en distribueren (voor opslag en vervoer zie ook volgende vragen 13 en 14) van API's valt onder de registratieplicht van API's. U moet als API-registratiehouder en opdrachtnemer een schriftelijke overeenkomst (contract) hebben met de opdrachtgever (ook API-registratiehouder) waarin de taken en verantwoordelijkheden duidelijk zijn vastgelegd, liefst met een kruisjeslijst waaruit ieders verantwoordelijkheid blijkt.

13. Ik heb de API's in opslag in opdracht van de eigenaar van de API, moet ik een API-registratie hebben?

- Indien de opslag op één locatie korter is dan 72 uur, dan hoeft u als opdrachtnemer in Nederland geen API-registratie te hebben.
- Indien de opslag op één locatie 72 uur of langer is, dan moet u als opdrachtnemer wel een API-registratie hebben.

In beide situaties moet u wel de GDP-regels naleven die gesteld zijn in de [GDP-API richtsnoer](#) (hoofdstuk 5 en 6). De opdrachtgever moet erop toe zien dat u de GDP-regels naleeft, bijvoorbeeld door audits uit te voeren. De opdrachtgever zal met u een schriftelijke overeenkomst (contract) afsluiten waarin de GDP taken en verantwoordelijkheden duidelijk zijn vastgelegd, liefst met een kruisjeslijst waaruit ieders verantwoordelijkheid blijkt.

14. Ik vervoer API's in opdracht van de eigenaar van de API, moet ik als vervoerder een API-registratie hebben?

- Indien u de API's alleen vervoert, waarbij u de API's korter dan 72 uur op één locatie opslaat, hoeft u in Nederland geen API-registratie te hebben.
 - Indien u als vervoerder, API's opslaat op één locatie en dit structureel 72 uur of langer duurt dan wordt dit in Nederland gezien als opslag en moet u een API-registratie hebben.
- In beide situaties moet u de GDP regels naleven die gesteld zijn in de [GDP-API richtsnoer](#) (hoofdstuk 5 en 6). Uw opdrachtgever (eigenaar van de API) moet een API-registratie hebben. De opdrachtgever moet erop toe zien dat u als opdrachtnemer de GDP-regels naleeft, bijvoorbeeld door audits uit te voeren. De opdrachtgever zal met u een schriftelijke overeenkomst (contract) afsluiten waarin de taken en verantwoordelijkheden duidelijk zijn

vastgelegd, liefst met een kruisjeslijst waaruit ieders verantwoordelijkheid blijkt.

15. Moet ik mij als fabrikant van geneesmiddelen, die daarvoor API's buiten de EER haalt, registreren als importeur van die API's?

Ja, indien u API's invoert, vanuit een land buiten de [EER](#), dan moet u zich registreren als importeur van API's. Loopt de import via een tussenhandelaar, die ook eigenaar wordt van de API's, dan is de tussenhandelaar de importeur en moet hij een API-registratie hebben.

16. Ik heb al een Opiumontheffing voor de API's met substanties die op lijst I/II van de Opiumwet staan, moet ik nu ook nog een API-registratie hebben?

Ja, indien u fabrikant, importeur of distributeur bent van een API die als stof op [lijst I of II van de Opiumwet](#) staat, valt dit ook onder de [Geneesmiddelenwet](#) en daarmee geldt ook de regelgeving voor API's. Naast de opiumontheffing heeft u dan ook een API-registratie nodig. Meer informatie vindt u onder "import en export" en onder "vergunningen" op de [website van Farmatec](#).

17. Bij welke instantie moet ik wijzigingen met betrekking tot mijn API-registratie doorgeven?

Wijzigingen moeten worden doorgegeven aan [Farmatec](#). Wijzigingen met betrekking tot het toevoegen en/of verwijderen van werkzame stoffen moet u via een jaarlijkse opgave doorgeven.

Wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit en/of veiligheid van de betreffende werkzame stoffen, moet u onmiddellijk melden bij Farmatec.

Alle overige wijzigingen, zoals adres of contactpersoon moet u tussentijds doorgeven.

API fabrikant

18. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als fabrikant van enkel API's, die ik wil verkopen aan andere firma's?

Als fabrikant moet u per API deel 1 van het aanmeldingsformulier van [Farmatec](#) invullen.

Indien u API's verkoopt aan een andere firma, bent u ook distributeur van de API's. Dan moet u ook deel 2 van het aanmeldingsformulier invullen.

19. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als fabrikant van API's en tevens van geneesmiddelen?

Als fabrikant moet u per API deel 1 van het aanmeldingsformulier van [Farmatec](#) invullen.

Indien u op hetzelfde fabrieksterrein van die API het geneesmiddel produceert bent u geen distributeur en hoeft u deel 2 niet in te vullen.

Echter indien de API vervoerd wordt naar een andere locatie, buiten het fabrieksterrein, dan bent u naast fabrikant ook distributeur, immers u levert de API af aan een andere locatie. Dan moet u ook deel 2 van het aanmeldingsformulier invullen.

20. Moet ik mij als fabrikant van API's ook houden aan de GDP-richtlijnen?

Indien de API het fabrieksterrein verlaat, bent u ook distributeur van de API (zie ook vragen 18 en 19). Dan moet u naast goede fabricage praktijken (GMP) ook voldoen aan goede distributiepraktijken (GDP), zoals vastgelegd in de [GDP-API richtsnoer](#).

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 "[lijsting 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.

API importeur of distributeur

22. Welke delen van het aanmeldingsformulier voor API-registratie moet ik invullen als ik API's wil gaan importeren?

Indien u importeert om vervolgens de API verder te distribueren, moet u bij deel 2 naast importeur ook distributeur aankruisen.

Indien u de API importeert en het tot geneesmiddel fabriceert, dan hoeft u bij deel 2 alleen importeur aan te kruisen.

23. Welke informatie moet ik meesturen met de API die ik lever aan mijn afnemer?

In ieder geval moet aan de afnemer de volgende documenten worden verstrekt (zie [GDP-API richtsnoer](#) onder 6.16-6.18)

- naam en adres van de oorspronkelijke fabrikant van de API
- nummer van de geleverde fabricagepartij
- een afschrift van de oorspronkelijke analyse certificaten van de fabrikant van de API, met vermelding van het versienummer van de Europese Farmacopee waarmee de API getest is
- "written confirmation" (indien vereist en aanwezig).

24. Waar let de Douane op bij API's?

De douane controleert bij de invoer van API's of degene die de API invoert vermeld staat als importeur in de Europese database [EudraGMDP](#) onder "API REG".

25. Hoe moet ik API's opslaan?

API's moeten worden opgeslagen volgens de voorschriften van de fabrikant. Indien nodig in een magazijn waar de luchtvochtigheid en de temperatuur geregeld kunnen worden. De API's moeten afdoende beschermd worden tegen verontreiniging, bijvoorbeeld van sterk geurende, verdovende, giftige stoffen, andere medische werkzame stoffen of stoffen die een overgevoeligheidsreactie kunnen veroorzaken.

Daarnaast moet er een aparte plek zijn om producten in quarantaine te plaatsen (zie vraag 27).

26. Moeten API's gescheiden van geneesmiddelen en niet-geneesmiddelen worden opgeslagen?

Producten moeten worden opgeslagen volgens de voorschriften van de fabrikant. API's kunnen wel samen met geneesmiddelen en met gezondheidsproducten (zoals voedingssupplementen, medische hulpmiddelen etc.) worden opgeslagen, zolang verwisseling wordt voorkomen en aan de opslagseisen voor de producten wordt voldaan. Voor API's en geneesmiddelen gelden over het algemeen strengere eisen voor opslag.

27. Wanneer moeten API's in quarantaine (afgescheiden) worden geplaatst?

Soms moeten API's fysiek worden gescheiden van de verkoopbare voorraad. Dit mag in hetzelfde magazijn zijn, mits deze plaatsen voldoende zijn afgescheiden en als zodanig zijn gemarkeerd. Dit geldt voor:

- producten met verbroken (veiligheids)verzegeling
- producten met beschadigde verpakking
- afgekeurde producten
- (vermoedelijk) vervalste producten
- retouren

Bij een (vermoedelijke) vervalsing moet u de nationale autoriteit (in Nederland de IGJ) waarschuwen. Retouren moeten eerst in quarantaine geplaatst worden. De aangewezen persoon (zie vragen 30-33) kan nagaan of aan de eisen wordt voldaan om het geretourneerde product weer toe te mogen voegen aan de verkoopbare voorraad.

Zie [GDP-API richtsnoer](#) hoofdstuk 5, 6 en 7).

28. Wat is temperatuurmapping en hoe lang moet ik een (initiële) temperatuurmapping van het magazijn uitvoeren?

Temperatuurmapping wordt uitgevoerd om een goed beeld te krijgen van de temperatuurgelijkheid in een magazijn. Daartoe wordt in een temperatuur gecontroleerde ruimte een (groot) aantal temperatuurloggers geplaatst. De periode waarover de temperatuur gemeten wordt moet lang genoeg zijn om factoren die invloed (kunnen) hebben op de temperatuur te kunnen beoordelen. Dergelijke factoren kunnen zijn: buitentemperatuur en

dag/nachtritme, verkeer van mensen en machines, openen en sluiten van deuren, draaien of uitzetten van ventilatoren, verwarmen of koelen. De initiële mapping gebeurt als het magazijn nog leeg is. De invloed van seizoenen wordt getest door het uitvoeren van een zomer- en een wintermapping.

Een periode van 7 aaneengesloten dagen (dus inclusief een weekend) is reëel om er zeker van te zijn dat alle mogelijke factoren worden meegenomen in de (initiële) temperatuurmapping. De mapping geeft naast plaats- en tijdgebonden temperatuurverloop ook inzicht in de locaties waar permanente temperatuur loggers voor continue bewaking moeten worden bevestigd in het magazijn.

Wanneer aantoonbaar is dat de temperatuur niet beïnvloed wordt door de variabelen kan de duur van de (initiële) temperatuurmapping korter zijn dan 7 aaneengesloten dagen. De inspectie beschouwt in dat geval een periode van 48 uur, waarin veranderingen per etmaal van een bepaalde variabele tweemaal gemeten worden, als minimale duur voor een temperatuurmapping.

29. Wanneer mag ik Mean Kinetic Temperature gebruiken? In welke context mag het als onderdeel van een risico beoordeling bij temperatuurafwijkingen worden toegepast?

De Mean Kinetic Temperature (MKT) formule met aannames mag niet worden gebruikt ter compensatie van een onvoldoende temperatuurcontrole of ter vervanging van temperatuurcontrole tijdens opslag of transport. Een voorbeeld is hiervan is een magazijn of vervoer met diverse API's waarbij de temperatuur niet goed wordt beheerst. De MKT formule kan niet in zijn algemeenheid worden gebruikt om de niet goed beheerste opslagsituatie te rechtvaardigen. In plaats daarvan moeten maatregelen genomen worden om de temperatuuroverschrijdingen te beheersen. MKT mag dus alleen worden gebruikt wanneer de temperatuur gedurende de opslag en het vervoer goed wordt beheerst. Is hier geen sprake van dan zal bij geconstateerde temperatuurafwijkingen (over/onderschrijding en duur) vastgesteld moeten worden wat hiervan de invloed is op de stabiliteit van het geneesmiddel in kwestie. De groothandelaar van API's beschikt zelf doorgaans over onvoldoende gegevens om te beoordelen wat de mogelijke gevolgen zijn van temperatuurafwijkingen. In het geval van een afwijking van de temperatuur zal de groothandelaar advies moeten inwinnen bij de betreffende fabrikant van de API omdat die wel over dergelijke gegevens beschikt.

Aangewezen persoon

30. Wie is verantwoordelijk voor het kwaliteitssysteem rondom de API's?

De Aangewezen Persoon (in het Engels: designated person) is verantwoordelijk voor het opzetten, toepassen en handhaven van het kwaliteitssysteem. De aangewezen persoon mag taken delegeren, maar geen verantwoordelijkheden.

31. Wat zijn de eisen aan een Aangewezen Persoon?

De aangewezen persoon moet over bekwaamheid en ervaring beschikken en moet een opleiding volgen over de voorschriften inzake GDP-API.

De taken en verantwoordelijkheden van de aangewezen persoon moeten duidelijk in een functie omschrijving zijn vastgelegd. Voor een fabrikant van API's zal een opleiding GMP voor Qualified Person geschikt zijn. Voor importeur of distributeur zal een cursus GDP voor Responsible Person (RP) geschikt zijn.

Hieronder vindt u vergelijkbare taken en verantwoordelijkheden, die voor een Responsible Person voor geneesmiddelen zijn vastgesteld en die ook wenselijk zijn voor de invulling van de functie van de aangewezen persoon:

- waarborgen dat een kwaliteitsbeheersysteem wordt opgezet, toegepast en gehandhaafd;
- zich toewijden aan het beheer van activiteiten waarvoor de registratie is verleend, alsook aan de nauwkeurigheid en kwaliteit van documentatie;
- waarborgen dat programma's voor initiële opleiding en bijscholing voor personeel worden uitgevoerd en gehandhaafd. Hierbij moet specifiek gedacht worden aan gevaren (o.a. bij breuk en morsen) van API's;
- coördineren en onmiddellijk uitvoeren van terugroepacties voor API's;
- waarborgen dat relevante klachten van klanten effectief worden behandeld;
- waarborgen dat leveranciers en afnemers erkend zijn;
- goedkeuren van eventuele uitbestede activiteiten die gevolgen kunnen hebben voor GDP;
- waarborgen dat zelfinspecties met gepaste en regelmatige tussenpozen worden uitgevoerd volgens een vooraf opgesteld schema en dat de nodige corrigerende maatregelen worden getroffen;

- op geschikte wijze registreren van gedelegeerde taken;
- beslissen over de uiteindelijke bestemming van teruggezonden, afgewezen, teruggeroepen of vervalste producten;
- goedkeuren of producten weer aan de verkoopbare voorraad worden toegevoegd;
- waarborgen dat eventuele aanvullende voorschriften uit de nationale wetgeving die van toepassing zijn op bepaalde producten worden nageleefd.

32. Mag een Qualified Person (QP) of Responsible Person (RP) die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelen ook als Aangewezen Persoon voor de API's optreden?

Ja, maar dat moet wel duidelijk uit de functieomschrijving blijken.

33. Mag ik een Aangewezen Persoon inhuren?

Als bedrijf kunt u een Aangewezen Persoon inhuren, mits u met hem/haar een schriftelijk contract afsluit, waarin de verantwoordelijkheden en taken genoemd zijn en de bereikbaarheid is geregeld.

Documentatie

34. Welke documentatie moet in het aan- en verkoopdossier van de API zitten?

U moet registers bijhouden van de aan- en verkopen, zodat de API's traceerbaar zijn en leveranciers en afnemers identificeerbaar zijn. Per aan- en verkoop moet er een (digitaal) dossier zijn met daarin de volgende informatie:

- identiteit en adres van de leverancier, de oorspronkelijke fabrikant, de expediteur en/of de ontvanger
- aankooporders
- vrachtbrieven, distributie- en vervoersdocumenten
- ontvangstdocumenten
- naam of aanduiding van de werkzame stof
- nummer van de fabricagepartij
- analysecertificaten, waaronder begrepen die van de oorspronkelijke fabrikant en aantoonbaar tegen welke versie van de Europese Farmacopee is getest
- datum voor hernieuwde controle of vervaldatum
- indien de API van buiten de [EER](#) komt, een "written confirmation".

35. Wie moet over de aan- en verkoopdossiers van de API's beschikken?

De importeur moet hierover beschikken wanneer die de API's importeert en de distributeur wanneer die de API's inkoopt bij een leverancier in de [EER](#). Opdrachtnemers van de importeurs die de API's in hun opdracht opslaan en vervoeren hoeven hier niet over te beschikken. Zij moeten als opdrachtnemer wel beschikken over alle informatie en documentatie van de importeur om de opslag en het vervoer van de API's volgens de vereisten te kunnen laten verlopen.

Kwalificatie leveranciers en afnemers

36. Welke bronnen zijn er om te verifiëren of een leverancier bevoegd is?

Binnen de [EER](#) moet een fabrikant, importeur of distributeur zijn geregistreerd in het land waarin deze is gevestigd. In Nederland verzorgt Farmatec de registratie. De landelijke autoriteiten voeren de registraties door in een Europese database ([EudraGMDP](#)). Deze database is voor iedereen toegankelijk en geeft een overzicht van vergunningen, certificaten en API-registraties. Fabrikanten van geneesmiddelen (F-vergunning) vindt u onder tabblad "MIA", groothandels voor geneesmiddelen (G-vergunning) onder tabblad "WDA", en houders van een API-registratie onder tabblad "API REG".

37. Welke bronnen zijn er om te verifiëren of een afnemer bevoegd is?

Binnen de EU mogen werkzame stoffen uitsluitend worden geleverd aan andere API-geregistreerde distributeurs, fabrikanten van geneesmiddelen of aan apotheken. Distributeurs en fabrikanten zijn te vinden in de Europese [EudraGMDP](#) database (zie vraag 36).

Voor het verifiëren van de bevoegdheid van een apotheek voor het afnemen van een API zie: [register van gevestigde apothekers](#) op de website van IGJ. Voor het verifiëren van de bevoegdheid van een apotheekhoudende arts voor het afnemen van een API zie: [register van apotheekhoudende huisartsen](#) op de website van Farmatec.

Regelgeving en inspecties

38. Met welke wet- en regelgeving heb ik als API-producent, -importeur, -distributeur te maken en waar kan ik dit vinden?

De regelgeving voor API's (en geneesmiddelen) komt vooral voort uit Europese richtlijnen. In de Nederlandse Geneesmiddelenwet zijn veel van die Europese regels overgenomen (o.a. uit Richtlijn 2001/83/EG en FMD 2011/62/EU). [Hoofdstuk 3a van de Geneesmiddelenwet](#) gaat over "Fabrikanten en groothandelaars van werkzame stoffen". In artikel 38 lid 1 is de verplichting tot registratie voor fabrikanten, importeurs en distributeurs van API's vastgelegd. Ook zijn er eisen voor de registratieplicht vastgelegd in hoofdstuk 2 paragraaf 2 van de [Regeling Geneesmiddelenwet](#).

Voor meer informatie, zie ook de website van de [Europese Commissie](#).

Verder uitwerkingen van deze wettelijke artikelen, zoals goede vervaardigingspraktijken (GMP) en goede distributiepraktijken (GDP), zijn te vinden in richtsnoeren en andere regels (zie [volgende vraag](#) 39).

39. Waar kan ik meer praktische informatie vinden over deze regelgeving?

De wettelijke regels zijn verder uitgewerkt in richtsnoeren en andere documenten:

- Voor fabrikanten van API's zie [Eudralex volume 4, part II](#) "Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials" en [ICH Topic Q 7](#) "Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients";
- Voor importeurs en distributeurs zie "Richtsnoeren van 19 maart 2015 inzake de beginselen van goede distributiepraktijken voor werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik" (2015/C 95/01, kortweg [GDP-API richtsnoer](#)).

Daarnaast is er ook een [Europese Q&A](#) op de website van de Europese Commissie. Hierin staan antwoorden op veel vragen die ook voor de Nederlandse situatie gelden, zoals over de "written confirmation".

40. Wat is het verschil tussen een API-registratie en een GMP of GDP certificaat?

Een API-registratie is op te vatten als een vergunning voor het handelen in API's. Een API-registratie heeft geen geldigheidstermijn.

Een GMP of GDP certificaat, dat uitgereikt wordt aan houders van een fabrikanten – of groothandelsvergunning, is een bewijs dat het bedrijf, na inspectie door de bevoegde autoriteit, voldoet aan de eisen gesteld in de GMP- of GDP richtlijnen. Voor houders van een API-registratie is een apart GMP-API of GDP-API certificaat beschikbaar.

Een GMP of GMP-API certificaat is 3 jaar geldig en kunt u terugvinden onder het tabblad "GMP" in de [EudraGMDP](#) database.

Een GDP of GDP-API certificaat is 5 jaar geldig en kunt u terugvinden onder het tabblad "GDP" in de [EudraGMDP](#) database.

41. Wanneer kan mijn bedrijf een inspectiebezoek verwachten en wie voert dit inspectiebezoek uit?

Uw bedrijf kan geïnspecteerd worden wanneer u een API-registratie heeft aangevraagd en Farmatec die aanvraag voor advies aan de inspectie heeft voorgelegd. Afhankelijk van het risico wordt besloten of er een inspectie op locatie plaats gaat vinden of dat wordt volstaan met het opvragen en beoordelen van documentatie.

Daarnaast kunt u een routine inspectiebezoek verwachten voor het API-certificaat, dat risico gestuurd plaatsvindt, of een inspectie naar aanleiding van een melding. De inspectie verstrekt pas een GMP of GDP certificaat wanneer u daadwerkelijk GMP of GDP activiteiten uitvoert (dus niet bij een aanvraag voor registratie) en uw bedrijf voldoet aan de regelgeving omtrent GMP of GDP. In Nederland worden de inspecties uitgevoerd door GMP en/of GDP inspecteurs van de IGJ.

42. Wat gebeurt er wanneer ik voor mijn bedrijf geen API-registratie heb aangevraagd, terwijl ik dit wel had moeten doen?

Volgens Artikel 38 lid 1 van de Geneesmiddelenwet is het verboden om zonder registratie API's te bereiden, in te voeren, in voorraad te hebben, te koop aan te bieden, af te leveren, uit te voeren of anderszins binnen of buiten Nederlands grondgebied te brengen, dan wel in werkzame stoffen een groothandel te drijven. Indien u geen API-registratie heeft en toch één van bovenstaande activiteiten uitvoert bent u in overtreding en kunt u een bestuurlijke boete krijgen tot een maximum van €150.000 per overtreden wetsartikel.

Vraag daarom direct een API-registratie aan bij [Farmatec](#).

43. Wat gebeurt er als mijn bedrijf een API-registratie heeft, maar tijdens een inspectie blijkt dat er niet is voldaan aan de GMP/GDP richtlijnen?

Wanneer uw bedrijf niet voldoet aan de GMP/GDP richtlijnen zal op basis van het aantal en de ernst van de tekortkomingen een passende maatregel opgelegd worden. Hierbij moet u denken aan:

- Een schriftelijke waarschuwing of een bestuurlijke boete. Hierbij hanteert de inspectie de [Beleidsregels Bestuurlijke boetes Geneesmiddelenwet](#); het maximale boetebedrag is €150.000 per overtreden wetsartikel.
- Een advies aan Farmatec om uw API-registratie in te trekken

Parallel hieraan kan de inspectie, wanneer de situatie zo ernstig is dat er acute schade voor de volksgezondheid kan optreden, een bevel geven om een activiteit te beëindigen of op te schorten en/of de bewuste API uit de handel te nemen.

Revisie Historie

Versie 2.0	d.d. 01-03-2020
------------	-----------------