



nota

PFAS in medische producten

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T +31 88 689 8989
info@rivm.nl

Datum
7 juni 2023

Ons kenmerk
GZB 2023 – 0026

Nota nummer GZB 2023 – 0026
Contactpersoon

1.1 Vraagstelling

Het ministerie van VWS heeft naar aanleiding van het EU restrictievoorstel op PFAS en Tweede Kamer Motie 35-334 aan RIVM verzocht om een overzicht op te stellen van medische producten waarin stoffen aanwezig zijn die als PFAS worden aangemerkt. Deze opdracht is uitgevoerd binnen het project Medische Producten en Milieu, V/040132/23.

1.2 Afbakening

De reikwijdte van het EU restrictievoorstel op PFAS¹ omvat een groot deel van de stoffen die door de Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) zijn gedefinieerd als PFAS. De OECD definitie en de reikwijdte van de EU restrictievoorstel PFAS-definitie omvatten meer dan 12.000 stoffen² waarvan niet alle toepassingen bekend zijn. Daarom kan er geen complete lijst van medische producten worden opgetekend.

Wij richten ons in de beantwoording van de vraag op het gebruik van PFAS-stoffen in producten die specifiek voor de medische zorg zijn. Niet-medische producten zoals airconditioning, koelkasten voor voeding of brandblusapparatuur blijven hier buiten beschouwing.

1.3 Definitie "PFAS"

De afkorting PFAS staat voor "per- en polyfluoroalkyl stof". De OECD definieert dat iedere stof een PFAS is wanneer het molecuul minstens één CF₂ of CF₃ groep bevat, waarbij die groep niet gebonden is aan waterstof (H) of een halogeen (Cl/Br/I). Iedere stof die daaraan voldoet wordt in zijn geheel als PFAS aangemerkt ongeacht het aandeel van die groep in het gehele molecuul. De reikwijdte van het EU restrictievoorstel zondert CF₂ of CF₃ groepen uit die gebonden zijn aan H/Cl/Br/I en een aantal specifieke andere structurelementen.

De OECD definitie en de reikwijdte van het EU restrictievoorstel zijn gebaseerd op generieke structurelementen en niet op individuele stoffeigenschappen. De reikwijdte van het EU restrictievoorstel PFAS kan mogelijk nog wijzigen. In dit stuk wordt de algemene term PFAS gebruikt voor alle stoffen die onder de OECD definitie van PFAS vallen.

1.4 Geneesmiddelen

Met een geneesmiddel wordt hier het integraal toegelaten product bedoeld, d.w.z. de werkzame stof, hulpstoffen en de verpakking. Van de werkzame stoffen kan het meest complete beeld worden gegeven omdat deze centraal geregistreerd zijn en databases doorzoekbaar zijn aan de hand van structurelementen.

De lijst met werkzame stoffen die vallen onder de PFAS-definitie is samengesteld op basis van de KEGG COMPOUND Database³ en KEGG DRUG Database⁴ (verkregen in mei 2023). Vervolgens werd de KEGG identificatiecode gebruikt om de bijbehorende structuren op te zoeken in Pubchem.¹¹ Deze structuren zijn vervolgens doorzocht op de aanwezigheid van -CF₂- of -CF₃ groepen. Van deze groep werkzame stoffen zijn alleen de werkzame stoffen geïnccludeerd wanneer deze in Nederland zijn toegelaten.⁵ Dit overzicht dekt het overgrote deel van de werkzame stoffen die voldoen aan de OECD definitie van een PFAS.

Datum

7 juni 2023

Ons kenmerk

GZB 2023 – 0026

1.4.1 *Werkzame stoffen*

Werkzame stoffen die voldoen aan de gedefinieerde structurelementen én zijn toegelaten tot de Nederlandse markt werden opgezocht in openbare nationale en internationale databases.³⁻⁵ In tabel 1 staan de betreffende werkzame stoffen en hun Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie (ATC codes) vermeld. Het gaat om 66 verschillende werkzame stoffen die aanwezig zijn in 734 verschillende producten. Het PFAS-deel in de werkzame stof is meestal een klein onderdeel van het totale molecuul.

1.4.2 *Hulpstoffen*

De aCBG website www.geneesmiddeleninformatiebank.nl vermeldt weinig gefluoreerde farmaceutische hulpstoffen. Hulpstoffen die aan de OECD definitie van PFAS voldoen zijn norfluraan en heptafluorpropan. Het zijn drijfgassen van geneesmiddelen die bij luchtwegaandoeningen worden gebruikt. Norfluraan is aanwezig in 132 verschillende producten en heptafluorpropan is aanwezig in 12 verschillende producten.

Inhalatoren voor toediening van astmamedicatie kunnen zijn voorzien van een coating van een PFAS-kunststof (fluorpolymeren) die onder de PFAS-definitie valt. Hoewel dit productaspect een hulpmiddel betreft is de hoofdwerking van het product die van een geneesmiddel.

1.4.3 *Verpakkingen*

Over de samenstelling van geneesmiddelverpakkingen zijn geen overzichten publiek beschikbaar. Het is in het algemeen wel bekend dat PFAS-kunststoffen (PTFE en PTCFE) kunnen worden gebruikt in de verpakkingen van medicijnen om ze vochtafstotend maken.⁶ PFAS-kunststoffen kunnen ook worden toegepast in ampullen, *single* en *multi-dose containers*, flessen (inclusief doppen en actuatoren), containers onder druk, spuiten en flacons.⁷

Tabel 1: Lijst van in NL geregistreerde geneesmiddelen (in mei 2023) waarvan de API valt onder de PFAS-definitie, de bijbehorende ATC code en het aantal producten (n) met die werkzame stof dat vermeld staat op de website van het aCBG (www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

Datum
7 juni 2023

Ons kenmerk
GZB 2023 – 0026

Werkzame stof	ATC code	n	Werkzame stof	ATC code	n
Alpelisib	L01EM03	3	Letermovir	J05AX18	4
Apalutamide	L02BB05	1	Lomitapide	C10AX12	6
Aprepitant	A04AD12	34	Lumacaftor	R07AX30	4
Asciminib	L01EA06	2	Maraviroc	J05AX09	5
Avacopan	L04AA59	1	Mefloquine	P01BC02	4
Bivalirudin	B01AE06	3	Methoxyflurane	N02BG09	1
Berotrastat	B06AC06	1	Nilotinib	L01EA03	3
Bicalutamide	L02BB03	17	Nilutamide	L02BB02	2
Cangrelor	B01AC25	1	Nitisinone	A16AX04	14
Celecoxib	M01AH01	25	Pantoprazol	A02BC02	49
Cinacalcet	H05BX01	71	Paxlovid	J05AE30	1
Corticoirelin	V04CD04	1	Perflutren	V08DA01	2
Delamanid	J04AK06	2	Ponatinib	L01EA05	3
Desflurane	N01AB07	2	Pretomanid	J04AK08	1
Doravirine	J05AG06	2	Regorafenib	L01EX05	1
Dutasteride	G04CB02	20	Riluzole	N07XX02	10
Efavirenz	J05AG03	31	Roflumilast	R03DX07	2
Eflornithine	D11AX16	1	Sevoflurane	N01AB08	4
Elexacaftor	R07AX32	2	Sildenafil	G04CA04	14
Enzalutamide	L02BB04	5	Siponimod	L04AA42	3
Etofenamate	M02AA06	1	Sitagliptin	A10BH01	170
Flecainide	C01BC04	32	Sonidegib	L01XJ02	1
Fluoxetine	N06AB03	8	Sorafenib	L01EX02	15
Flupentixol	N05AF01	10	Tafluprost	S01EE05	11
Fosaprepitant	A04AD12	2	Telotristat	A16AX15	1
Fluvoxamine	N06AB08	12	Teriflunomide	L04AA31	6
Fulvestrant	L02BA03	19	Tezacaftor	R07AX31/R07AX32	4
Gemcitabine	L01BC05	24	Tipranavir	J05AE09	2
Glecaprevir	J05AP57	2	Trifluridine	L01BC59	2
Isoflurane	N01AB06	2	Travoprost	S01EE04	20
Lansoprazole	A02BC03	6	Upadacitinib	L04AA44	3
Ledipasvir	J05AP51	4	Vinflunine	L01CA05	1
Leflunomide	L04AA13	22	Voxilaprevir	J05AP56	2

1.5 Medische hulpmiddelen en IVD's

Met medische hulpmiddelen en *in vitro* diagnostica (IVD's) wordt hier het integraal toegelaten product bedoeld, d.w.z. het product en de verpakking. Er zijn geen openbare overzichten beschikbaar van de samenstelling van medische hulpmiddelen en IVD's die doorzoekbaar zijn aan de hand van structurelementen. Daardoor is geen compleet beeld te geven van medische hulpmiddelen die stoffen bevatten die aan de PFAS-definitie voldoen. Het is wel bekend dat PFAS-kunststoffen (fluorpolymeren) algemeen worden toegepast in medische hulpmiddelen. De beschikbare informatie over de toepassing van PFAS in medische hulpmiddelen en IVD's staat in openbare factsheets en het EU restrictievoorstel.¹

Datum

7 juni 2023

Ons kenmerk

GZB 2023 – 0026

1.5.1 Factsheets

De factsheets van de industrie beschrijven voorbeelden van producten die fluorpolymeren bevatten die onder de PFAS-definitie vallen. Dit betreft onderdelen en coatings. Een factsheet⁸ van Chemours noemt implanteerbare medische apparatuur zoals grafts, stents en meshes. Andere factsheets beschrijven ook hartweefselpatches, katheters, defibrillators, pacemakers, chirurgische kleding en medische slangen, CRT-, PET- en MRI-apparatuur.⁹

1.5.2 Informatie afkomstig uit het EU restrictievoorstel

Het EU restrictievoorstel (Annex A)⁷ vermeldt een overzicht van enkele toepassingen van stoffen die aan de PFAS-definitie voldoen in medische hulpmiddelen. Dezelfde toepassingen kunnen terugkomen in verschillende categorieën en bepaalde toepassingen betreffen eigenlijk geneesmiddelen. De informatie in Annex A is door de industrie aan de EU geleverd in de voorbereiding van het restrictievoorstel. Tabel 2 geeft een opsomming van product categorieën die vermeld staan Annex A. Annex A geeft meer details en context maar claimt geen uitputtende lijst te zijn van producten en toepassingen.

Tabel 2: Toepassingen van PFAS in medische hulpmiddelen en IVD's vermeld in Annex A van het EU restrictievoorstel.

Producten	Producten
Meshes	Bloedzakken
Wondverbanden	Filters
Chirurgische nieten	Dilatoren
Slangen	Chirurgische messen
Engineered fluids	Sputen
Katheters	Membranen
Stents	Reinigingsmiddelen
Sputen	Elektrische apparatuur
Naalden	Beeldschermen
Beschermende kleding	Chirurgisch gereedschap
Contact- en ophthalmische lenzen	Dialyse apparatuur
IVD's	Coatings

1.6 PFAS in productie en kwaliteitsbewaking

Het PFAS-restrictievoorstel van de EU beschrijft ook de PFAS stoffen die worden gebruikt in fabrieksonderdelen en productieprocessen. Vanuit ons dagelijks werk als Officieel Geneesmiddelen Controle Laboratorium en Expert Laboratorium Medische Hulpmiddelen zijn wij op de hoogte van de volgende toepassingen in de productie en kwaliteitsbewaking van medische producten.

1. Fabrieksonderdelen zoals bijvoorbeeld slangen, koppelingen, roeders en coatings, ongeacht of er een medisch product met PFAS wordt geproduceerd. Hieronder vallen ook onderdelen van veelgebruikte analyseapparatuur.
2. Het gebruik van PFAS-oplosmiddelen of PFAS-reagentia in de productie van een medisch product. Deze worden bijvoorbeeld algemeen gebruikt in de toegelaten synthese methodes van werkzame stoffen, ongeacht of een werkzame stof met een PFAS-groep in het molecuul wordt geproduceerd.
3. Tenslotte worden PFAS algemeen gebruikt in de voorgeschreven analytische methodes van de wettelijke kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, de Europese Pharmacopoeia.

1.7 Disclaimer

Dit document geeft een overzicht van medische producten waarin stoffen aanwezig zijn die onder de OECD definitie van PFAS vallen. Dit overzicht is niet volledig omdat de samenstelling van medische producten niet altijd publiek bekend is, of doorzoekbaar is op structurelementen. Wij adviseren daarom de tabellen alleen te gebruiken in combinatie met de nota tekst.

Datum

7 juni 2023

Ons kenmerk

GZB 2023 – 0026

1.8

Referenties

- (1) ECHA. *Registry of restriction intentions until outcome - Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)*. <https://echa.europa.eu/nl/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/Ob0236e18663449b> (accessed 9 mei 2023).
- (2) *PFAS Master List of PFAS Substances*. United States Environmental Protection Agency (EPA), 2023. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/pfasmaster> (accessed 9 mei 2023).
- (3) KEGG COMPOUND Database. <https://www.genome.jp/kegg/compound/> (accessed).
- (4) KEGG DRUG Database. <https://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed).
- (5) *Geneesmiddeleninformatiebank*. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/> (accessed 06-09-2022).
- (6) *Perlalux - PCTFE*. Perlen Packaging, <https://www.perlenpackaging.com/en/products/pharma-blister-films/pctfe-films> (accessed 25-05-2023). *Pharmaceutical and Medical Films and Bags*. TeknipleX Materials Science Solutions, <https://www.teknipleX.be/products/plastic-products/pharmaceutical-and-medical-films/> (accessed 25-05-2023).
- (7) ECHA. *Registry of restriction intentions until outcome - Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) Annex A*. <https://echa.europa.eu/nl/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/Ob0236e18663449b> (accessed 9 mei 2023).
- (8) Chemours. Medical Devices Factsheet.
- (9) 3M. PFAS in the medical industry. 2019. *PFAS: Critical to 21st Century Healthcare*. American Chemistry Council, <https://www.americanchemistry.com/chemistry-in-america/chemistries/fluorotechnology-per-and-polyfluoroalkyl-substances-pfas/pfas-critical-to-21st-century-healthcare> (accessed 9 mei 2023).
- (10) ECHA. Analysis of derogations included in the restrictions on the manufacture, placing on the market and use of perfluorocarboxylic acids (PFCAs), their salts and related substances and perfluorocarboxylic acid (PFOA), its salts and related substances European Chemicals Agency. 2020.
- (11) *PubChem*. 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed mei 2023).

Datum

7 juni 2023

Ons kenmerk

GZB 2023 – 0026