



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Productdossiers

Een beschrijvend onderzoek

RIVM briefrapport 370090001/2011
E.K. Lamme et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Productdossiers

Een beschrijvend onderzoek

RIVM Briefrapport 370090001/2011
E.K. Lamme et al.

Colofon

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

E.K. Lamme
P.W.J. Caspers
D.W. Groot
D. de Kaste

Contact:

D. de Kaste
Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten
dries.de.kaste@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, in het kader van project 370090, productdossiers

Inhoud

Lijst van afkortingen—5

Samenvatting—7

1 Inleiding—9

2 Aanpak van het onderzoek—11

2.1 Bemonstering—11

2.2 Productdossier—12

2.3 Eisen—12

2.3.1 Farmacotherapeutische rationale—12

2.3.2 Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking—13

2.3.3 Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)—13

2.3.4 Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monsternamen)—14

2.3.5 Beschrijving van bereidings- en analyseapparatuur—14

2.3.6 Validatie van gebruikte apparatuur—14

2.3.7 Validatie van bereidingsproces (incl. proefbereidingen)—14

2.3.8 Validatie van analysevoorschrift—14

2.3.9 Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek—14

2.3.10 Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)—15

2.3.11 Historie bereiding—15

3 Resultaten Onderzoek—17

3.1 Farmacotherapeutische rationale—17

3.1.1 Aanwezige informatie—17

3.1.2 Beoordeling farmacotherapeutische rationale—17

3.2 Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking—18

3.2.1 Grondstoffen—18

3.2.2 Eindproduct—18

3.2.3 Primaire verpakking—19

3.3 Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)—20

3.3.1 Ontwerp samenstelling—20

3.3.2 Bereidingsvoorschrift—20

3.4 Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monsternamen)—21

3.4.1 In-Proces Controle (IPC)—21

3.4.2 Eindcontrole—21

3.5 Beschrijving van bereidings- en analyse apparatuur—22

3.6 Validatie van gebruikte apparatuur—22

3.7 Validatie van bereidingsproces—22

3.8 Validatie van analysevoorschrift—22

3.9 Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek—23

3.10 Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)—24

3.11 Historie bereiding—24

4 Discussie—25

4.1 Farmacotherapeutische rationale—25

4.2 Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking—25

4.3 Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)—26

4.4	Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monstername)—26
4.5	Beschrijving van bereidings- en analyse apparatuur—27
4.6	Validatie van gebruikte apparatuur—27
4.7	Validatie van bereidingsproces—28
4.8	Validatie van analysevoorschrift—28
4.9	Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek—29
4.10	Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)—29
4.11	Historie bereiding—30
5	Conclusie—31
5.1	Kwaliteit Productdossiers—31
5.2	Kwaliteit product—32
	Bijlage 1, Overzicht ontvangen productdossiers—33
	Bijlage 2, Tabellarisch overzicht informatie productdossiers—35
	Bijlage 3, Ratio apotheekbereiding—37
	Literatuur—45

Lijst van afkortingen

BP	Britse Farmacopee
BSB	Basisdocument Samenstelling en Bereiding
CBG	College ter beoordeling van Geneesmiddelen
CBV	Charge bereidingsvoorschrift
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
FNA	Formularium der Nederlandse Apothekers
GMP	'Good Manufacturing Practice'
GM-wet	Geneesmiddelenwet
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IPC	In-proces controles
JP	Japane Farmacopee
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
LNA	Laboratorium der Nederlandse Apothekers
NAN	Nederlandse Apotheek Norm
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKFK	Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
NtvG	Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Ph.Eur.	Europese Farmacopee
PW	Pharmaceutisch Weekblad
RBV	Recept bereidingsvoorschrift
RIVM	Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieu
USP	Amerikaanse Farmacopee
WINap	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers

Samenvatting

Apotheken bereiden zelf geneesmiddelen omdat er voor patiënten behoefte bestaat aan op maat gemaakte geneesmiddelen waarvoor geen geregistreerd alternatief beschikbaar is. Deze bereiding vindt in toenemende mate plaats in gespecialiseerde apotheken. Deze apotheken leveren de bereidingen vervolgens aan collega-apotheken. De Geneesmiddelenwet staat het doorleveren van apotheekbereidingen echter niet toe. In het belang van de patiënt heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg er voor gekozen om het doorleveren van zelfbereide geneesmiddelen onder strikte voorwaarde toe te staan.

In de circulaire "Grootschalig bereiden door apothekers" (2007-02-IGZ) van 22 augustus 2007 zijn deze voorwaarden opgenomen.

Eén van de randvoorwaarden uit de circulaire is de aanwezigheid van een productdossier. Het productdossier omvat het geheel aan documentatie die de ontwerpqualiteit van de apotheekbereiding onderbouwt.

Om een beeld te krijgen van de kwaliteit van de productdossiers heeft de IGZ het RIVM gevraagd een beschrijvend onderzoek uit te voeren naar de kwaliteit van de productdossiers van deze door te leveren apotheekbereidingen.

In totaal zijn 18 productdossiers bij dit onderzoek betrokken, afkomstig van 5 ziekenhuisapotheken en 4 openbare apotheken. Er zijn per apotheek 2 productdossiers opgevraagd.

De indeling van de productdossiers verschilt per apotheek. De opbouw van met name de dossiers van de ziekenhuisapotheken is uniform. De dossiers van de openbare apotheek bestaan slechts uit samengevoegde informatie, zonder een vaste indeling te hanteren. Het is derhalve raadzaam om een productdossier 'template' te introduceren.

De kwaliteit van de productdossiers en de overgelegde informatie zijn over het algemeen redelijk. De inhoud van de dossiers van de ziekenhuisapotheken is in vergelijking met de inhoud van dossiers van de openbare apotheek vollediger en inhoudelijk beter.

De aanwezige informatie in de rubrieken met betrekking tot de specificaties van de grondstoffen, de samenstelling en het bereidingsvoorschrift van het product is in de meeste gevallen volledig en van afdoende kwaliteit.

De opgenomen informatie in de overige rubrieken verschilt per dossier.

Geen enkel dossier is echter volledig. In alle productdossiers ontbreekt een overzicht van de status van de bereidings- en de analyseapparatuur. Daarnaast ontbreekt in alle dossiers ook informatie met betrekking tot de validatie c.q. kwalificatie van de gebruikte bereidingsapparatuur.

Aangezien de gespecialiseerde apotheken alle aan GMP dienen te voldoen is de ontbrekende informatie vermoedelijk wel beschikbaar, maar nog niet opgenomen in de productdossiers.

Bij 16 van de 18 producten ontbreken in het productdossier relevante kwaliteitsparameters bij de eindproductcontrole om een afdoende kwaliteit van het product te waarborgen. Of de kwaliteit van deze producten ook daadwerkelijk onvoldoende is dient met praktisch laboratoriumonderzoek te worden gecontroleerd.

1 Inleiding

Uit de Geneesmiddelenwet volgt dat geneesmiddelen, die in de handel worden gebracht een handelsvergunning moeten hebben en geregistreerd moeten zijn door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Apotheken mogen zelfbereide geneesmiddelen niet in de handel brengen en niet doorleveren aan andere apotheken. Toch vindt deze 'collegiale levering' steeds vaker plaats. Hiervoor zijn diverse redenen. Bij meer gecentraliseerde, gespecialiseerde en ook grootschaliger bereidingen is de bedrijfsvoering efficiënter en rendabeler en zijn de kwaliteitswaarborgen beter te organiseren.

In het belang van patiënten formuleerde de Inspectie voor de Gezondheidszorg in 2007 een aantal strikte voorwaarden waaronder collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen mogelijk is. In de IGZ circulaire "Grootschalig bereiden door apothekers" (2007-02-IGZ) staan deze voorwaarden opgenomen.

Voor alle apotheken die zelf bereide geneesmiddelen doorleveren aan andere apothekers geldt dat zij aan de volgende voorwaarden moeten voldoen:

- de apotheker moet aantoonbaar onderzoek hebben gedaan naar de beschikbaarheid van geregistreerde alternatieven voordat er een ongeregistreerd geneesmiddel wordt bereid;
- de apotheker moet de farmacotherapeutische rationale voor de bereiding van geneesmiddelen onderbouwen;
- de apotheker moet een productdossier opstellen ter onderbouwing van de ontwerp kwaliteit en
- de apotheker moet aan GMP voldoen.

Eén van de voorwaarden uit de circulaire is de aanwezigheid van een productdossier. Het productdossier omvat het geheel aan documentatie die behoort bij een bepaalde apotheekbereiding en moet de ontwerp kwaliteit onderbouwen. Het productdossier bevat relevante informatie over de farmacotherapeutische plaatsbepaling, de samenstelling van het product, het bereidingsproces, de validatie van bereidings- en analyseapparatuur en het analysevoorschrift, de specificaties van de grondstoffen en het eindproduct, batch analyse resultaten, de stabiliteit en de historie van het preparaat. Zie ook paragraaf 2.2

Om een beeld te krijgen van de kwaliteit van productdossiers heeft de IGZ het RIVM gevraagd een beschrijvend onderzoek uit te voeren naar de kwaliteit van productdossiers van deze "op maat gemaakte" apotheekbereidingen.

In 2010 zijn door IGZ bij diverse apotheken productdossiers opgevraagd en ter beoordeling overgelegd aan het RIVM. Het onderzoek had een inventariserend karakter waarbij nagegaan is of de inhoud van de productdossiers van voldoende kwaliteit is. Daarnaast werd gekeken of voldaan wordt aan de minimale eisen die gelden voor geneesmiddelen (Ph.Eur. en volgens Geneesmiddelenwet) en er op basis van de informatie in het productdossier een product geproduceerd kan worden van afdoende chemisch-farmaceutische kwaliteit. Naast de kwaliteit van de productdossiers werd ook beperkt gekeken naar de farmacotherapeutische rationale en de noodzaak tot het bereiden van de onderhavige producten.

Dit rapport beschrijft de bevindingen van het RIVM-onderzoek.

2 Aanpak van het onderzoek

2.1 Bemonstering

In samenspraak met IGZ is besloten om 20 productdossiers bij dit onderzoek te betrekken, afkomstig van 10 apotheken. Het gaat om productdossiers uit de top-5 van het lokaal assortiment en waar mogelijk werden dossiers van verschillende toedieningsvormen opgevraagd.

In 2007 heeft de IGZ bij alle Nederlandse apotheken geïnventariseerd aan hoeveel apotheken collegiaal wordt doorgeleverd. Op basis van deze informatie is een top 50 van doorleverende apotheken opgesteld.

Deze top 50 is, op basis van het aantal doorleveringen (n), onderverdeeld in 4 clusters: te weten 1) $n > 100$; 2) $n = 51-100$; 3) $n = 21-50$; 4) $n = 11-20$ doorleveringen.

Per cluster werd ad-random minimaal 1 openbare apotheek en 1 ziekenhuis-apotheek geselecteerd.

De verdeling is zo gedaan dat het aantal openbare apotheken versus ziekenhuisapotheken overeenkomt met de verdeling in de top 50 (20 : 30). Er zijn dus in totaal 4 openbare apotheken en 6 ziekenhuisapotheken geselecteerd.

6 van de 10 geselecteerde apotheken gaven aan geen collegiale doorleveringen meer uit te voeren naar aanleiding van de IGZ-circulaire "Grootschalig bereiden door apothekers" (2007-02-IGZ). Aanvullend werden 6 andere apotheken uit de gewenste cluster geselecteerd, waarvan vervolgens nog 1 apotheek aangaf ook geen collegiale doorleveringen meer uit te voeren. Hier werden echter wel 2 dossiers bemonsterd (order 9911 en 9912).

De bemonstering werd uitgevoerd door de IGZ. In totaal zijn 16 apotheken bezocht. 7 apotheken gaven aan naar aanleiding van de IGZ- circulaire geen producten voor collegiale doorleveren meer te bereiden.

De bemonsterde productdossiers werden door de adjunct inspecteurs van de IGZ aan het RIVM overhandigd. Het bemonsterproces is vastgelegd aan de hand van bemonsterformulieren, waarin de verantwoordelijke apotheker middels een handtekening bevestigt heeft dat het productdossier volledig is. Daarnaast hebben de IGZ en ook het RIVM getekend als bevestiging voor de ontvangst van het productdossier.

In totaal werden er 20 productdossiers bemonsterd. Het overzicht van de op het RIVM ontvangen dossiers is weergegeven in bijlage 1. De productdossiers met order 9911 en order 9912 zijn niet bij dit onderzoek betrokken omdat het geen dossiers betreft van doorgeleverde bereidingen.

2.2 Productdossier

In de productdossiers dienen de kwaliteit en de noodzaak van de bereiding van het product onderbouwd te zijn. De uitgebreidheid van het productdossier hangt af van het type bereiding en het risico voor de patiënt [1].

Het type bereiding is onder meer afhankelijk van de frequentie en urgentie van de zorgvraag. Het kunnen niet-gestandaardiseerde of gestandaardiseerde, individuele, voorraad en of landelijk doorgeleverde bereidingen betreffen. Het risico voor de patiënt is afhankelijk van een aantal factoren waaronder de kans op een fout in de bereiding, de kans om de fout te ontdekken, de ernst van de fout en het aantal patiënten dat wordt blootgesteld.

De bij dit onderzoek betrokken productdossiers betreffen alle eigen bereidingen voor collegiale doorlevering. De inhoud van een productdossier dient daarom minimaal te bestaan uit de onderstaande rubrieken, zoals genoemd in het document "Veel gestelde vragen Circulaire Grootchalig bereiden door apothekers" [2]:

- a. Farmacotherapeutische rationale;
- b. Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking;
- c. Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB);
- d. Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monstername);
- e. Beschrijving van bereidings- en analyse apparatuur;
- f. Validatie van gebruikte apparatuur;
- g. Validatie van bereidingsproces (incl. proefbereidingen);
- h. Validatie van analyse(voorschrift);
- i. Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek;
- j. Informatie voor patiënt of hulpverlener.

Deze opsomming doet sterk denken aan een registratiedossier. De richtlijnen voor registratiedossiers zijn echter te streng om te gebruiken voor de apotheekbereiding. Voor de producten bereid in de apotheek zijn professionele standaarden, de LNA-procedures, ontwikkeld: Dit zijn instructiedocumenten met beschrijvingen van handelingen en werkwijzen op het gebied van apotheekbereidingen en deze kunnen worden opgevat als de "beroepsstandaard" voor apothekers.

2.3 Eisen

Aan de aanwezige informatie per rubriek, zoals genoemd in paragraaf 2.2. worden de onderstaande minimale eisen gesteld.

2.3.1 *Farmacotherapeutische rationale*

De overgelegde informatie dient in overeenstemming te zijn met de LNA procedures P01-1 en P01-2, zoals ook toegepast bij het onderzoek "Semi-industriële bereidingen in de apotheek" (RIVM/2006)[3,4,5].

Dit zijn door het LNA opgestelde richtlijnen aan de hand waarvan een apotheker een beslissing tot wel of niet bereiden van een aangeboden recept neemt.

Bij een aanvraag voor apotheekbereiding wordt beoordeeld of het inwilligen ervan noodzakelijk en verantwoord is uit het oogpunt van de werkzaamheid, de veiligheid en de patiëntvriendelijkheid. Het nivo ter onderbouwing van de farmacotherapie is voor producten bestemd voor landelijke doorlevering, volgens LNA procedure P01-2, tenminste D4. Dat betekent dat de farmacotherapeutische rationale minimaal door landelijke deskundigen is

bevestigd. De farmacotherapeutische rationale voor de bereiding van FNA-preparaten wordt zondermeer acceptabel geacht.

De informatie ter onderbouwing van de farmacotherapie is in dit rapport alleen beoordeeld op basis van bestaande handboeken. Er heeft geen inhoudelijke beoordeling van de overgelegde individuele wetenschappelijke publicaties plaatsgevonden.

Voor de beschikbaarheid van vergelijkbare geregistreerde producten is alleen naar in Nederland geregistreerde producten gekeken.

Wanneer een vergelijkbaar geregistreerd product in Nederland beschikbaar is of het preparaat als farmacotherapeutisch *niet*-rationeel wordt beoordeeld dient de bereiding niet meer uitgevoerd te worden.

2.3.2 *Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking*

2.3.2.1 Grondstoffen

Specificaties van grondstoffen dienen minimaal te voldoen aan de eisen van de Europese Farmacopee (Ph.Eur.) en indien er geen monografie van de substantie in de Ph.Eur. is opgenomen aan een farmacopee van een van de lidstaten (bijv. Britse farmacopee (BP)) of anders de Amerikaanse (USP) of de Japanse Farmacopee (JP).

2.3.2.2 Eindproducten

De eindproducten dienen minimaal specificaties te bevatten van de volgende parameters, zoals ook vastgesteld in de LNA-procedure P03-6 [6]

- uiterlijk product;
- identiteit werkzaam bestanddeel;
- gehalte werkzaam bestanddeel (90-105% vlgs GM-wet art. 3 en art. 7g);
- gehalte onzuiverheden;
- microbiologische zuiverheid;
- eisen zoals vastgelegd voor een specifiek FNA-preparaat;
- en specifieke eisen gerelateerd aan de toedieningsvorm, zoals vastgelegd in de LNA-procedures en/of de Ph.Eur. monografie.

2.3.2.3 Primaire verpakking

De aard van de primaire verpakking dient overeen te komen met het bewaaradvies zoals vastgelegd in de LNA-procedures voor de specifieke toedieningsvorm of producten, de algemene Ph.Eur.- toedieningsvorm monografieën of de specifieke productmonografieën van de Ph.Eur., BP, USP en/of JP.

2.3.3 *Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)*

2.3.3.1 Ontwerp samenstelling

De samenstelling van het product dient in overeenstemming te zijn met de samenstelling zoals vastgelegd in de FNA-beschrijving van het specifieke product en indien het geen FNA-preparaat is dient de functie van de diverse hulpstoffen toegelicht te zijn.

2.3.3.2 Bereidingsvoorschrift

Het bereidingsvoorschrift heeft betrekking op één chargegrootte van één product. Het is in de regel een combinatie van de samenstelling en de bereidings- en verpakkingsvoorschriften. Als onderbouwing kunnen de specifieke

LNA-procedures per toedieningsvorm "Ontwerpsamenstelling en bereidingswijzen" dienen.

2.3.4 *Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monstername)*

2.3.4.1 In-proces Controle (IPC)
Eventuele methoden (incl. beschrijving) en eisen met betrekking tot de controles tijdens de bereiding dienen vastgelegd te zijn.

Als onderbouwing kunnen de specifieke LNA-procedures per toedieningsvorm dienen.

2.3.4.2 Eindcontrole
Het eindproduct dient minimaal gecontroleerd te worden conform de specificaties zoals vastgelegd onder 2.3.2.2. Zie hiervoor de LNA-procedure P03-2 en P03-3 [7,8].

Volgens procedure P03-2 dient elke charge analytisch te worden gecontroleerd. De analyseresultaten dienen beoordeeld en gearhiveerd te worden (zie producthistorie 2.3.11).

Criteria voor de vrijgifte en de monstername dienen ook vastgelegd te zijn.

2.3.5 *Beschrijving van bereidings- en analyseapparatuur*

Een beschrijving van de bereidings- en analyseapparatuur dient vastgelegd te zijn in het productdossier. Daarnaast dient de status (gebruik, onderhoud (zowel intern als eventueel extern), update, vernieuwing, reparaties) van de gebruikte bereidings- en analyse apparatuur vastgelegd te zijn, evenals de status (schoonmaak en evt. controles) van bepaalde ruimten.

2.3.6 *Validatie van gebruikte apparatuur*

Er dient informatie overgelegd te zijn met betrekking tot de validatie van de gebruikte bereidings- en analyseapparatuur. Zie ook Recepteerkunde 6.5.2, waarin verwezen wordt naar specifieke richtlijnen in annex 15 van de GMP [9].

2.3.7 *Validatie van bereidingsproces (incl. proefbereidingen)*

De validatie van het bereidingsproces heeft als doel dat de bereider de kritische stappen van het bereidingsproces beheerst. In het productdossier dient informatie aanwezig te zijn waaruit blijkt dat met de toegepaste bereiding een product van afdoende kwaliteit wordt geleverd. Resultaten van eventuele proefbereidingen dienen aanwezig te zijn in het productdossier. Zie hiervoor de LNA-procedure P03-1 [10].

2.3.8 *Validatie van analysevoorschrift*

De gehanteerde methoden dienen beschreven te zijn en de methoden dienen gevalideerd te zijn voor tenminste de juistheid, precisie, specificiteit, lineariteit en de range [11, 12].

2.3.9 *Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek*

De stabiliteit van het product dient met informatie (onderzoek of beredenering) onderbouwd te zijn. Minimaal kan men daarvoor verwijzen naar de vastgestelde termijnen voor de meest voorkomende farmaceutische vormen en verpakking uit tabel 22.7, Recepteerkunde [9].

2.3.10 *Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)*

De informatie voor de patiënt, de zogenaamde geneesmiddelen informatiefolder, dient aanwezig te zijn.

De informatie vermeld op het etiket dient te voldoen aan de eisen zoals vermeld in de Geneesmiddelenwet, de Ph.Eur. toedieningsvorm monografieën en de LNA-procedures. Ook in NVZA Richtlijn "Etikettering" is vastgelegd welke informatie op het etiket vermeld dient te worden.

Het etiket dient minimaal de volgende informatie te bevatten:

- naam van het werkzame bestanddeel;
- de sterkte van het werkzame bestanddeel;
- inhoud;
- farmaceutische vorm;
- de wijze van gebruik (toedieningsweg);
- houdbaarheidsdatum;
- bewaarconditie;
- waarschuwingen;
- chargenummer;
- naam van de Apotheek.

2.3.11 *Historie bereiding*

Volgens de LNA procedure H03-1 dient in het productdossiers ook een overzicht bijgehouden te worden van de bereidingsgegevens en de batchanalyseresultaten van de reeds geproduceerde batches. Ook doorgevoerde wijzigingen aan het product, zoals onder andere de samenstelling, de bereidingscondities, de kwaliteitseisen en onderzoeksmethoden, dienen bijgehouden te worden [1].

3 Resultaten Onderzoek

In totaal zijn 18 productdossiers bij dit onderzoek betrokken, afkomstig van 5 ziekenhuisapotheken en 4 openbare apotheken.

De indeling van de productdossiers verschilt per apotheek. De opbouw van met name de dossiers van de ziekenhuisapotheken is uniform. De dossiers van de openbare apotheek bestaan slechts uit samengevoegde informatie, zonder een vaste indeling te hanteren.

In bijlage 2 is een overzicht gegeven van de in de dossiers aanwezige informatie per rubriek, zoals vermeld in hoofdstuk 2.2.

3.1 Farmacotherapeutische rationale

3.1.1 *Aanwezige informatie*

De farmacotherapie is in 16 van de 18 dossiers op enigerlei wijze onderbouwd. Het niveau van de overgelegde informatie is tenminste D4.

In 2 dossiers is geen enkele onderbouwing gegeven; er wordt alleen gesteld dat de bereiding van het product 'op verzoek van' is uitgevoerd. In slechts 2 van de 16 productdossiers is de onderbouwing volledig conform de LNA procedures P01-1 en P01-2 uitgevoerd. In 14 dossiers is de farmacotherapie wel onderbouwd maar niet conform deze 2 LNA-procedures [3,4]. Er is in elk van deze dossiers een indicatie vastgelegd, een verwijzing naar handboeken en literatuur gegeven ter onderbouwing van de farmacotherapie en er is in de meeste gevallen een discussie gegeven met betrekking tot de farmaceutische vervangbaarheid. Een discussie mbt de farmaceutisch-technische aspecten, ARBO-aspecten en milieuaspecten conform de LNA-procedures ontbreekt.

In 14 van de 16 dossiers heeft de apotheker ook daadwerkelijk zelf de farmacotherapeutische plaatsbepaling beoordeeld en is dit als conclusie in het dossier vastgelegd. Voor de andere 2 producten geldt dat de farmacotherapeutische plaatsbepaling geconcludeerd kan worden uit de overgelegde verwijzingen en literatuur referenties.

3.1.2 *Beoordeling farmacotherapeutische rationale*

Zie bijlage 3 voor een overzicht van de, beperkte, inhoudelijke beoordeling van de ratio van de apotheek bereiding per product.

Bij 1 product (order 9910) wordt de noodzaak tot het bereiden van de FNA afwijkende sterkten niet onderbouwd. Op basis van de geraadpleegde handboeken kan dit wel beargumenteerd worden. Echter, de onderbouwing had in het productdossier opgenomen moeten worden.

3 van de 18 producten (order 9850, order 9860 en order 9909) kunnen, in tegenstelling tot wat in de productdossiers is vastgelegd, vervangen worden door een in Nederland geregistreerd equivalent handelspreparaat.

Op basis van de beperkte beoordeling van de farmacotherapie worden 4 van de 18 producten (order 9858, order 9889, order 9890 en order 9907) vooralsnog als farmacotherapeutisch niet-rationeel beschouwd.

3.2 Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking

3.2.1 Grondstoffen

In 16 van de 18 productdossiers zijn kwaliteitseisen met betrekking tot de grondstoffen vastgelegd. Voor de kwaliteit van de grondstoffen wordt verwezen naar de Ph.Eur., de BP en/of de USP.

In 2 dossiers (order 9907 en order 9908) zijn geen kwaliteitseisen en/of specificaties met betrekking tot de te verwerken grondstoffen aanwezig.

Volgens de informatie, die in 14 productdossiers aanwezig is, vindt er ook een inkeuring van de grondstof van het werkzame bestanddeel plaats. Bij 12 van de 14 producten betreft dit een check van het overgelegde analysecertificaat, het uiterlijk en de controle van de identiteit met behulp van Infra-Rood spectroscopie. In 2 dossiers ontbreekt informatie met betrekking tot de inkeuring van het werkzame bestanddeel.

In 4 productdossiers (order 9907, order 9908, order 9909 en order 9910) is over de inkeuring van de grondstoffen niets vastgelegd.

In 4 productdossiers, afkomstig van ziekenhuisapotheken, zijn daarnaast eisen vastgelegd voor de leveranciers van de grondstoffen. Het dienen door het WINAp beoordeelde 'betrouwbare' leveranciers te zijn.

In de overige 14 dossiers wordt aan de kwaliteit van de leverancier geen eis gesteld.

Uit de overgelegde informatie blijkt dat voor 14 producten de grondstoffen zijn ingekocht bij, door het WINAp, goedgekeurde leveranciers; in 6 dossiers is dat op te maken uit het overgelegde WINAp 'compliance' certificaat en in de overige 8 dossiers kan het afgeleid worden uit de vermelding van de naam van de leverancier op het analysecertificaat. In 4 productdossiers is geen informatie met betrekking tot de herkomst van de verwerkte grondstoffen vastgelegd.

3.2.2 Eindproduct

In alle productdossiers zijn kwaliteitseisen voor het eindproduct vastgelegd.

De volledigheid van de eindproductspecificaties verschilt per product.

Slechts voor 1 product (order 9850) zijn de, in het dossier, vastgelegde eindproductspecificaties volledig in overeenstemming met de LNA-procedure P03-6 [6].

Bij 2 producten (order 9907 en order 9908) is in de productdossiers alleen een eis gesteld aan het uiterlijk.

Specificaties ten aanzien van het uiterlijk, de identiteit en het gehalte van het werkzaam bestanddeel zijn in de dossiers van de 16 producten vastgelegd.

Specificaties ten aanzien van het gehalte onzuiverheden zijn slechts in 4 productdossiers opgenomen. Opgemerkt moet worden dat voor 4 producten de test op onzuiverheden ook niet opgenomen is in het FNA preparaat-voorschrift. De test op onzuiverheden lijkt daarom voor deze producten niet relevant te zijn. In totaal ontbreekt dan bij 10 producten een controle op de aanwezigheid van onzuiverheden.

Daarnaast ontbreken bij diverse producten ook product specifieke eisen. Zo ontbreekt een specificatie voor de steriliteit bij de blaasspoeling (order 9908) en de ampul voor injectie (order 9909). Bij de zalf (order 9907) ontbreekt een specificatie voor de deeltjesgrootte van de gesuspendeerde deeltjes, conform de LNA-procedure S02-2 [13].

Conform de LNA-procedure S10-1 en Ph.Eur. monografie 01/2008:0520 "parenteral preparations" dienen injectievloeistoffen ook op de aanwezigheid van deeltjes gecontroleerd te worden [14]. Van de 6 parenterale toedieningsvormen hebben 4 producten een test op de aanwezigheid van deeltjes opgenomen in ofwel de IPC of de eindproductspecificaties. Bij 2 injectiepreparaten ontbreekt een dergelijke specificatie in de productdossiers.

Bij de crème (order 9858) ontbreekt de test op de deeltjesgrootte van de gesuspendeerde deeltjes, conform LNA-procedure S02-1 [15]. Deze test wordt wel als IPC uitgevoerd en het ontbreken daarvan in de eindproductspecificaties is daarmee onderbouwd.

Bij alle FNA preparaten ontbreekt een specificatie met betrekking tot de microbiologische zuiverheid en daarnaast ontbreken er criteria voor de oplosbaarheid en/of de uiteenvaltijd van de capsule, de smelttijd van de zetpillen en een eis voor de pH van de neusdruppel.

De pH van neusdruppels is van belang in verband met de activiteit van de trilharen. Een goed functionerend trilhaarepitheel is belangrijk in het voorkomen en genezen van talrijke aandoeningen van de luchtwegen; een fysiologische pH-waarde is daarvoor gewenst. Bewezen is dat het functioneren van de trilharen nauwelijks nadelig beïnvloed wordt door oplossingen met een pH-waarde tussen de 7-10 [9]. Uit de dossiergegevens ten aanzien van de formulering wordt aangenomen dat de pH ongeveer 7 zou moeten zijn en dus acceptabel is; een eis voor de pH dient echter wel opgenomen te worden in de IPC en/of de eindproductspecificaties.

De uiteenvaltijd en oplosbaarheid van capsules en de smelttijd van zetpillen zijn van belang met betrekking tot de vrijgifte van het werkzame bestanddeel uit de matrix en is dus van belang om een goede werkzaamheid te kunnen garanderen. Aangezien onderhavige producten FNA preparaten zijn worden de oplosbaarheid, uiteenvaltijd of smelttijd bij de juiste bereiding van het product, verondersteld aan de eis, zoals gesteld in de specifieke FNA procedures, te kunnen voldoen. Echter, een specificatie had wel in het productdossier opgenomen dienen te worden.

Of de FNA preparaten aan de eis voor microbiële zuiverheid kunnen voldoen hangt af van de bereidingscondities en faciliteiten en is een GMP kwestie. In het productdossier moet daarom wel een specificatie met betrekking tot de microbiologische zuiverheid worden opgenomen.

3.2.3 *Primaire verpakking*

De gehanteerde verpakkingen van 17 van de 18 producten is in overeenstemming met het bewaaradvies, zoals genoemd in de diverse LNA preparaatvoorschriften. Voor 1 product (order 9908) ontbreekt informatie met betrekking tot de verpakking in het productdossier.

In 9 productdossiers zijn afdoende kwaliteitseisen voor het primaire verpakkingsmateriaal vastgelegd. In de overige 9 productdossiers zijn geen kwaliteitseisen voor het primaire verpakkingsmateriaal vastgelegd.

Volgens de informatie uit het dossier vindt bij slechts 1 ziekenhuisapotheek ook een ingangscntrole plaats op het primaire verpakkingsmateriaal van de producten (order 9893 en order 9894).

3.3 Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)

3.3.1 Ontwerp samenstelling

6 van de 18 producten betreffen FNA preparaten, waarbij de samenstelling van 3 producten geheel conform het FNA preparaatvoorschrift is. De samenstelling van de andere 3 producten wijkt af van het specifieke FNA preparaatvoorschrift. 1 van deze producten wijkt af ten aanzien van het gehalte werkzaam bestanddeel, maar de samenstelling is wel proportioneel analoog aan het FNA preparaatvoorschrift. De samenstelling van 2 producten (order 9892 en order 9910) wijkt af, van het FNA preparaatvoorschrift, ten aanzien van de gebruikte hulpstoffen. Een onderbouwing voor de bovengenoemde afwijkingen is niet in de productdossiers vastgelegd.

Daarnaast zijn 2 producten samengesteld volgens een vervallen FNA preparaatvoorschrift. De Norepinefrine ampul (order 9909) is samengesteld volgens het vervallen FNA preparaatvoorschrift 'Levarterenol'. De samenstelling van de Epinefrine injectievloeistof 0,1 mg/ml (order 9859) is gebaseerd op het vervallen FNA preparaatvoorschrift 'Epinefrine 1 ml =1 mg'.

In de productdossiers van de overige 10 producten is het gebruik van de hulpstoffen in 8 dossiers onderbouwd. Bij 2 producten ontbreekt een onderbouwing van de gebruikte hulpstoffen (order 9907 en order 9908).

Voor de Midazolam neusspray (order 9854) is de keuze voor het conserveermiddel (benzylalcohol) en de gestelde pH (3.7-4.3) niet in overeenstemming met het LNA-voorschrift F03-1 (6.5 – 8.3) [16]. Een onderbouwing voor deze afwijkingen is in het dossier niet gegeven. Volgens de informatie uit het boek Recepteerkunde [9] dient een Midazolam neusspray een pH van 4 te hebben om de werkzame stof in oplossing te houden. De afwijkende pH is derhalve te verklaren, maar de argumentatie had in het productdossier vermeld moeten worden.

In neusdruppels/sprays wordt als conserveermiddel de voorkeur gegeven aan de combinatie benzalkoniumchloride (0,01%) en dinatriumedetaat (0,1%), maar alleen als de pH hoger of gelijk aan 7 is. Indien de pH van de neusspray lager is dan heeft methylparahydroxybenzoaat 0,1% meer de voorkeur [9].

Ook de iso-osmotische waarde van de neusspray is niet in ogenschouw genomen. Neusdruppels of sprays die niet iso-osmotisch zijn hebben een nadelige invloed op de activiteit van het trilhaarepitheel [9]. Echter, omdat het hier om preparaat voor incidenteel gebruik gaat, bijvoorbeeld noodmedicatie bij epilepsiepatiënten, is ciliotoxiciteit eerder acceptabel dan bij een neusspray voor chronische rinitis. Hoewel de iso-osmotische waarde van deze neusspray in ogenschouw genomen had moeten worden kan gezien de toepassing de afwezigheid hiervan worden beargumenteerd. Echter deze informatie had in het productdossier opgenomen dienen te worden.

3.3.2 Bereidingsvoorschrift

In alle productdossiers is een adequaat bereidingsvoorschrift aanwezig. Het bereidingsvoorschrift van alle producten is opgesteld conform het LNA-voorbeeld CBV of RBV.

Op basis van de chargebereidingsvoorschriften is een overzicht gegenereerd met betrekking tot de toegepaste batchgroottes (zie Tabel 1).

Batchgroottes van 40.000 tot 100.000 capsules, 50 - 60 liter injectievloeistof, 20 kg zalf en 40 - 300 liter infusievloeistof zijn zodanig van omvang dat ze als

semi-industrieel worden beschouwd*. De batchgrootte van order 9892 wordt in het productdossier als 'industrieel' bestempeld.

Tabel 1: Overzicht batchgrootte.

ORDER	Batchgrootte
9849, Lithium capsule	1200 – 2400 stuks
9850, Clozapine drank	60 x 300 ml (18 ltr.)
9853, Colecalciferol drank	20 x 50 ml (1 ltr.)
9854, Midazolam neusspray	50 x 2 ml (100 ml)
9856, Natriumchloride neusdruppel	100 x 100 ml (10 ltr.)
9858, Fusidinezuur/Triamcinolon crème	165 x 30 g (5 kg)
9859, Epinefrine injectievloeistof	1000 ampullen van 5 ml (5 ltr.)
9860, magnesiumchloride infusie concentraat	<u>4000 ampullen van 10 ml (40 ltr.)*</u>
9889, DHEA capsule	<u>40.000 – 100.000 stuks*</u>
9890, Natriumedetaat injectievloeistof	<u>2926 x 20,5 ml (60 ltr.)*</u>
9891, Paracetamol/Codeïne zetpil	500-2000 stuks
9892, Beclomethason/Mesalazine klysma	<u>900-1800 stuks*</u>
9893, Bupivacaine/Sufentanil injectievloeistof	<u>50-60 liter*</u>
9894, Natriumchloride infusie concentraat	<u>300 liter (600 x 500 ml)*</u>
9907, Melkzuur zalf	<u>20 kg*</u>
9908, Oxybutynine blaasspoeling	100 stuks van 20 ml (2 ltr.)
9909, Norepinefrine injectievloeistof	1904 ampullen van 10,5 ml (20 ltr)
9910, Morfine zetpil	1000 stuks

* **batchgroottes op semi -industriële schaal**

In de 2 productdossiers (order 9911 en order 9912), die niet bij dit onderzoek betrokken zijn, wordt voor de infusievloeistof een batchgrootte van 110 ltr. en voor de neusspray een batchgrootte van 6 ltr. gehanteerd. Ook de bereiding van deze infusievloeistof vindt dus op semi-industriële schaal plaats.

3.4 Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monstername)

3.4.1 In-Proces Controle (IPC)

IPC's worden in 17 van de 18 productdossiers genoemd.

In slechts 1 dossier zijn zowel de eisen als de methoden voor de IPC vastgelegd.

In 12 productdossiers zijn alleen de eisen vastgelegd en ontbreken de methoden. De specifieke eisen voor de IPC's worden adequaat geacht.

In 4 productdossiers zijn alleen de te onderzoeken parameters benoemd, maar ontbreken de eisen en methoden.

3.4.2 Eindcontrole

Een eindcontrole, al dan niet adequaat, is voor alle producten in de dossiers opgenomen.

Criteria voor vrijgifte zijn in 66% van de productdossiers vastgelegd; het betreft in alle gevallen een controle van de bereiding, de etiketten, de verpakking en de controle van de analyseresultaten van het eindproduct. In de overige dossiers zijn de criteria voor vrijgifte niet eenduidig vastgelegd.

De monstername is in slechts 8 dossiers vastgelegd. In 2 dossiers wordt verwezen naar een procedure, maar uit de overgelegde procedure blijkt niet hoe de monstername plaatsvindt.

Analyseresultaten van de reeds vrijgegeven batches zijn in geen enkel productdossier aangetroffen.

3.5 Beschrijving van bereidings- en analyse apparatuur

In 10 van de 18 dossiers zijn de bereidingsapparatuur en/of benodigheden beschreven. Opvallend is dat de balans in geen enkel dossier staat beschreven als specifiek apparaat.

De analyseapparatuur is in slechts 2 van de 18 dossiers beschreven.

In geen enkel dossier is de status (gebruik, onderhoud (zowel intern als eventueel extern), update, vernieuwing, reparaties) van de bereidings- en de analyse apparatuur vastgelegd.

In 14 productdossiers is in het bereidingsprotocol wel een statuscheck opgenomen voor de ruimten en bereidingsbenodigheden. In 2 dossiers wordt ook de analyse apparatuur voor gebruik op status gecontroleerd.

3.6 Validatie van gebruikte apparatuur

Validatiegegevens van de gebruikte bereidings- en analyse apparatuur is in geen enkel dossier vastgelegd of traceerbaar.

3.7 Validatie van bereidingsproces

6 van de 18 producten betreffen FNA-producten; de bereiding wordt daarom als gevalideerd beschouwd. Wel dient de apotheker aan te tonen dat het gestandaardiseerde voorschrift met de plaatselijke condities ook tot een goed product leidt. Bij 5 FNA-producten heeft deze validatie plaatsgevonden, maar bij 1 product (order 9849) niet.

Het bereidingsproces van 8 van de overige 12 (niet FNA) producten is op enigerlei wijze gevalideerd. Bij 4 producten heeft geen validatie van het bereidingsproces plaatsgevonden of loopt de validatie nog.

Gegevens ten aanzien van de validatie van het bereidingsproces zijn in 11 van de 18 productdossiers aangetroffen. Het bereidingsproces is voor 3 producten gevalideerd aan de hand van resultaten van pilot batches en voor 8 producten door middel van een retrospectieve validatie.

In 2 productdossiers (order 9856 en order 9858) is aangegeven dat het bereidingsproces gevalideerd is en dat de gegevens intern op te vragen zijn.

3.8 Validatie van analysevoorschrift

Een beschrijving van het analysevoorschrift is in 13 van de 18 productdossiers vastgelegd. In 5 van de 18 productdossiers ontbreekt de beschrijving van de analysemethoden, omdat de analyse extern wordt uitgevoerd.

7 analysevoorschriften zijn gevalideerd ten aanzien van de precisie, juistheid, herhaalbaarheid, lineariteit en specificiteit. Validatiegegevens zijn in de productdossiers opgenomen en worden adequaat geacht.

5 analysevoorschriften zijn volgens de informatie uit het dossier wel gevalideerd, maar de validatiegegevens zijn niet opgenomen in het dossier.

1 analysevoorschrift is niet gevalideerd aangezien het een simpele titratie betreft uit de Ph.Eur. en derhalve door de apotheek als gevalideerd is beschouwd. Deze argumentatie wordt niet juist geacht. Hoewel het een Ph.Eur. methode betreft dient in ieder geval aangetoond te worden dat de methode geschikt is voor de uitvoering in het onderhavige product.

Bij 3 analysevoorschriften werd een validatie niet nodig bevonden op grond van de resultaten van de retrospectieve validatie van het bereidingsproces. De retrospectieve validatie van het bereidingsproces zegt echter niets over de geschiktheid van de toegepaste analysemethode.

De analysevoorschriften van de 2 producten zijn volgens de informatie in het dossier niet gevalideerd, omdat het extern uitgevoerde analyses betreft.

3.9 Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek

In alle productdossiers is een houdbaarheid voor het eindproduct opgenomen.

In 8 productdossiers is de geclaimde houdbaarheid onderbouwd met eigen onderzoek. In 7 dossiers is de houdbaarheid afgeleid van literatuurreferenties, FNA preparaatvoorschriften, het boek 'Recepteerkunde' of de toegekende houdbaarheid van een vergelijkbaar geregistreerd geneesmiddel. In 3 productdossiers ontbreekt een onderbouwing van de geclaimde houdbaarheid.

Slechts het uitgevoerde houdbaarheidsonderzoek van 1 product (order 9850) is volledig. Bij de overige 7 producten wordt of slechts 1 batch bij het onderzoek betrokken of ontbreekt de controle van relevante parameters, zoals onderzoek naar de steriliteit, onzuiverheden of oplosbaarheid/uiteenvaltijd (order 9849, order 9853, order 9854, order 9859, order 9860, order 9893 en order 9909). De geclaimde houdbaarheid van slechts 5 producten is op grond van de verwijzing acceptabel. Het betreft de verwijzing naar de geclaimde houdbaarheid in het specifieke (vigerende of vervallen) FNA preparaatvoorschrift of naar de toegekende houdbaarheid van een soortgelijk geregistreerd product. Aangenomen wordt hierbij dat deze FNA houdbaarheid op onderzoek is gebaseerd.

Voor 2 producten wordt de verwijzing naar algemene LNA procedures, zoals capsules (F08-1) en Recepteerkunde hoofdstuk 27.6.2: 'bewaring van parenterale toedieningsvormen', ter onderbouwing van de houdbaarheid niet afdoende geacht, omdat de stabiliteit van het werkzame bestanddeel en de gehele formulering hierbij niet in ogenschouw is genomen [9,17].

Daarnaast ontbreekt in de productdossiers van 10 van de 12 producten, waar dat noodzakelijk is, een geclaimde houdbaarheid 'na openen', de zogenaamde gebruikstermijn. Voor 2 producten (order 9854 en order 9858) is wel een gebruikstermijn op het etiket vermeld. In geen van de 12 dossiers zijn resultaten van onderzoek naar een gebruikstermijn opgenomen. De houdbaarheid 'na openen' dient volgens de diverse LNA-procedures (S03-2, F09-1, S09-1, S02-1, S08-1, S10-1 en S06-1) wel vastgelegd en onderzocht te worden [18, 19, 20, 15, 21, 14, 22].

3.10 Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)

De informatie voor de patiënt, de zogenaamde geneesmiddelen informatiefolder, is in 10 van de 18 productdossiers opgenomen. In 6 productdossiers is geen informatie voor de patiënt opgenomen. In 2 productdossiers wordt wel naar een bijlage verwezen, maar deze is niet in het dossier aangetroffen.

In 16 dossiers zijn voorbeeldetiketten vastgelegd; in 2 dossiers is geen voorbeeldetiket opgenomen.

De etiketten van 7 producten voldoen aan de in 2.3.10 gestelde minimale eisen. Bij 1 product (klyasma; Order 9892) is de waarschuwing "op kamertemperatuur laten komen voor gebruik", zoals aangegeven in de LNA procedure S09-2, niet opgenomen op het etiket [23].

Bij 8 van de 12 producten ontbreekt, waar dat van belang is, de vermelding van de houdbaarheid 'na openen' op het etiket, zoals aangegeven in diverse LNA-procedures [18, 19, 20, 15, 21, 14, 22].

Op het etiket van de neusdruppel (order 9856) en de drank (order 9850) ontbreekt de vermelding van het in het product aanwezige conserveermiddel. Volgens de Ph.Eur. monografieën voor betreffende toedieningsvormen moet het conserveermiddel op het patiëntetiket vermeld worden [24, 25].

3.11 Historie bereiding

In geen van de productdossiers is een overzicht bijgehouden van de bereidingsgegevens en analyseresultaten van de verschillende charges.

In 2 dossiers wordt voor deze producthistorie verwezen naar het archief, maar is er geen informatie opgenomen in het productdossier.

In 6 dossiers wordt bij de retrospectieve validatie van het bereidingsproces wel de trend in de batchanalyseresultaten gevolgd.

In 8 van de 18 dossiers worden wel de doorgevoerde wijzigingen in de bereidingsprotocollen en/of de analysevoorschriften bijgehouden.

4 Discussie

In dit hoofdstuk worden de bevindingen van het onderzoek per rubriek van het productdossier, zoals opgenomen in hoofdstuk 2.2, samengevat en becommentarieerd.

4.1 Farmacotherapeutische rationale

Slechts 1 ziekenhuisapotheek past de LNA-procedures P01-1 en P01-2 toe bij de onderbouwing van de farmacotherapie. In 14 van de 18 productdossiers is de farmacotherapeutische rationale ook daadwerkelijk door de apotheker beoordeeld en is dit oordeel vastgelegd in het productdossier.

De LNA-procedures P01-1 en P01-2 voor de beoordeling van de aanvraag en de farmacotherapeutische plaatsbepaling van de apotheekbereiding lijken niet algemeen bekend te zijn of onvoldoende geïmplementeerd in de organisatie.

De bereiding van 3 van de 18 producten lijkt niet noodzakelijk aangezien deze producten in tegenstelling tot wat in de productdossiers is vastgelegd, vervangen kunnen worden door een in Nederland geregistreerd handelspreparaat. Op de 'Farmanco' website staan deze geregistreerde producten niet als 'niet leverbaar' vermeld, dus worden de producten verondersteld beschikbaar te zijn [26].

De farmacotherapeutische ratio van 4 van de 18 producten is op basis van een door het RIVM beperkt uitgevoerde beoordeling vooralsnog niet bewezen geacht. De overgelegde informatie ter onderbouwing van de farmacotherapie is in dit rapport alleen beoordeeld op basis van bestaande handboeken en andere gebruikelijke bronnen (zie geraadpleegde bronnen in bijlage 3). Er heeft geen inhoudelijke beoordeling van de overgelegde individuele wetenschappelijke publicaties plaatsgevonden.

Het lijkt er op dat de apotheken geneigd zijn te bereiden waar de patiënt/arts om vraagt. Het is echter twijfelachtig of men zich wel voldoende afvraagt of de bereiding nuttig en noodzakelijk is.

4.2 Specificaties van grondstoffen, eindproduct en primaire verpakking

Met de specificaties van de grondstoffen, eindproduct en verpakking worden de eigenschappen en kenmerken van het product (= kwaliteit) zodanig vastgelegd dat er sprake is van een werkzaam, veilig en gebruikersvriendelijk product.

De grondstoffen die in de onderhavige producten zijn verwerkt zijn in de meeste dossiers (88%) adequaat gekwalificeerd. In 77% van de dossiers wordt deze kwaliteit ook gewaarborgd door middel van een inkeuring.

In 2 dossiers (order 9907 en order 9908) zijn geen kwaliteitseisen met betrekking tot de te verwerken grondstoffen opgenomen. De kwaliteit van de grondstoffen in deze 2 producten is daarom niet gewaarborgd.

De kwaliteit van slechts 1 van de 18 preparaten (6%) is adequaat gewaarborgd met de vastgelegde eindproductspecificaties in het productdossier.

De eindproductspecificaties van 17 producten zijn onvolledig, omdat essentiële eisen ten aanzien van ofwel de onzuiverheden, ofwel de oplosbaarheid en/of

uiteenvaltijd, smelttijd, de aanwezigheid van deeltjes of de microbiële zuiverheid/steriliteit ontbreken. De kwaliteit van deze producten is daarom onvoldoende gewaarborgd.

Opvallend is dat de eindproductspecificaties van geen van de 6 FNA preparaten volledig voldoen aan de criteria zoals vastgelegd in het specifieke FNA preparaatvoorschrift.

Adequate kwaliteitseisen voor de primaire verpakking zijn slechts in 50% van de dossiers aanwezig. De gehanteerde verpakkingen zijn over het algemeen wel in overeenstemming met het gestelde bewaaradvies uit de diverse FNA preparaatvoorschriften en/of Ph.Eur. monografieën. De gehanteerde verpakkingen lijken daarom geschikt voor de onderhavige producten.

4.3 Ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift (BSB)

In de meeste productdossiers (66%) is de onderbouwing van de samenstelling en de functie van de diverse bestanddelen aanwezig en adequaat bevonden. Bij 4 producten is de onderbouwing van de bestanddelen onvolledig, omdat afwijkingen ten aanzien van het FNA-preparaatvoorschrift of de LNA-procedures niet zijn beargumenteerd in het productdossier. In 2 productdossiers ontbreekt informatie met betrekking tot de functie van de diverse bestanddelen.

Het bereidingsvoorschrift van alle producten is opgesteld conform het LNA-voorbeeld CBV of RBV.

Op basis van toegepaste batchgroottes kan geconcludeerd worden 38% van de onderzochte bereidingen plaats vinden op semi-industriële schaal. Het betreft hier 7 producten afkomstig van 2 ziekenhuisapotheken en 3 openbare apotheken.

Het bereiden van deze semi-industriële batchgroottes is niet in de geest van de uitzondering die gemaakt is in de GM-wet betreffende bereidingen in een apotheek. De uitzondering in de wet is niet bedoeld om geneesmiddelen buiten registratie om op grote schaal in de handel te brengen. Voor een aantal van de onderzochte preparaten lijkt dit, gezien de semi-industriële batchgroottes, echter wel het geval te zijn. De collegiale bereidingen, die grootschalig bereid worden, dienen bij het CBG geregistreerd te worden.

Om een collegiale bereiding door het CBG te kunnen laten registreren is echter een veel uitgebreider dossier nodig ter onderbouwing van de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel dan het productdossier dat op grond van de circulaire vereist is. Dit vereist een aanzienlijke inspanning en investering van de doorleverende apotheken, en het is nog maar de vraag of zij over de benodigde middelen beschikken en deze hiervoor willen inzetten.

4.4 Wijze van eindcontrole en in-proces controles (incl. criteria voor vrijgifte, monsternamen)

Eindcontrole is een essentieel onderdeel bij de bewaking van de kwaliteit van apotheekbereidingen. In de eerste plaats omvat de eindcontrole de controle van tijdens de bereiding ingevulde documenten (IPC).

Adequate IPC's zijn in het merendeel van de productdossiers (72%) vastgelegd. In 1 dossier (order 9908) ontbreekt informatie met betrekking tot de IPC.

Het ontbreken van IPC bij voorraadbereidingen hoeft niet ernstig te zijn indien het bereidingsproces is gevalideerd. Hier gaat het echter om een product waar in het productdossier de validatiegegevens van het bereidingsproces ontbreken

en geen adequate specificaties voor het eindproduct zijn overgelegd (zie 3.7 en 3.2); het ontbreken van de IPC in het productdossier is derhalve een ernstige tekortkoming.

Daarnaast omvat de eindcontrole de daadwerkelijke kwaliteitscontrole op het product zelf. Voor alle onderhavige producten vindt een kwaliteitscontrole plaats. Buiten beschouwing wordt hierbij gelaten of de gehanteerde eindproductspecificaties adequaat zijn of niet.

De vrijgifte van de onderhavige producten vindt in de meeste gevallen (66%) plaats op basis van een controle tijdens de bereiding (IPC), de controle van de etiketten en verpakking en de resultaten van het analytische kwaliteitsonderzoek.

De monstername voor onderzoek vindt bij voorkeur plaats op die plaatsen waar de kans op afwijkingen het grootst is. De monstername is slechts in 50% van de dossiers vastgelegd. Niet beoordeeld is of de monstername op de meest risicovolle plekken plaats vindt.

4.5 Beschrijving van bereidings- en analyse apparatuur

Een volledige beschrijving van de bereidings- en analyseapparatuur (inclusief de status) is in geen enkel productdossier vastgelegd.

Informatie met betrekking tot gebruik, onderhoud (zowel intern als eventueel extern), updates, vernieuwing en eventuele reparaties van de bereidings- en de analyse apparatuur, wordt ook in het kader van GMP relevant geacht in verband met de waarborg op het goed functioneren ervan. Aangezien de doorleverende apotheken aan GMP dienen te voldoen wordt aangenomen dat deze informatie wel intern beschikbaar zou moeten zijn, maar nog niet in het productdossier is opgenomen.

4.6 Validatie van gebruikte apparatuur

In geen enkel dossier is informatie aanwezig met betrekking tot de validatie van de bereidingsapparatuur. Deze informatie wordt wel relevant geacht om voldoende zekerheid te verkrijgen dat het bereidingsvoorschrift altijd tot een product met de in het productdossier vastgelegde specificaties leidt. De apparaten die gebruikt worden voor een farmaceutische bereiding moeten daarvoor gekwalificeerd zijn. In deze eis ligt onder meer besloten dat het apparaat:

- veilig is voor de gebruiker, maar ook voor het milieu;
- gebruiksvriendelijk is;
- efficiënt is te reinigen en/of te desinfecteren en/of steriliseren;
- voorzien is van correcte en volledige documentatie en
- geschikt moet zijn voor de beoogde doel bij de bereiding.

Hoe de kwalificatie in zijn werk gaat en welke begrippen daarbij gehanteerd dienen te worden zijn ook beschreven in annex 15 van de GMP-richtlijn.

Aangezien de doorleverende apotheken aan GMP dienen te voldoen wordt aangenomen dat deze gegevens wel beschikbaar zijn, maar nog niet in het productdossier zijn opgenomen

Voor 13 van de 18 productdossiers geldt wel dat er validatiegegevens met betrekking tot het bereidingsproces zijn opgenomen, waarmee ook indirect is aangetoond dat de bereidingsapparatuur geschikt is voor de beoogde doel en dat een product van afdoende kwaliteit wordt verkregen.

Informatie met betrekking tot de validatie van de analyseapparatuur is in geen enkel productdossier opgenomen. Voor 5 producten wordt de analyse uitbesteed en vermoedelijk is er daarom geen informatie met betrekking tot de validatie van de gebruikte analyseapparatuur in de onderhavige productdossiers opgenomen. Ondanks dat de analyse uitbesteed is, dienen de validatiegegevens in de productdossiers aanwezig te zijn. Validatie van de analyseapparatuur is noodzakelijk om te waarborgen dat het apparaat geschikt is voor de beoogde toepassing. Ook hier wordt verondersteld dat deze validatiegegevens wel beschikbaar zijn bij de apotheken, omdat dit ook onder GMP valt.

4.7 Validatie van bereidingsproces

De validatie van het bereidingsproces is voor de meeste producten (72%) op enigerlei wijze uitgevoerd. Bij enkele producten (27%) heeft (nog) geen validatie van het bereidingsproces plaatsgevonden. Dit is opmerkelijk, omdat het hier om gestandaardiseerde bereidingen gaat en daarom een gevalideerd bereidingsproces verwacht zou worden.

De validatiegegevens zijn slechts in 11 van de 18 productdossiers opgenomen. Van 2 producten zijn de validatiegegevens van het bereidingsproces wel intern aanwezig bij de betreffende apotheek, maar niet opgenomen in het productdossier (order 9856 en order 9858). Een samenvatting van deze validatiegegevens dient in ieder geval opgenomen te worden in het productdossier.

Uit de overgelegde validatiegegevens van de 11 producten blijkt dat de bereiding van 3 producten is gevalideerd aan de hand van pilot batches, waarbij de kritische stappen in het bereidingsproces zijn afgedekt met adequate IPC's. De validatie van het bereidingsproces van 8 producten, waaronder 4 FNA-producten, heeft plaatsgevonden aan de hand van een retrospectieve validatie. Een retrospectieve validatie wordt voor de validatie van het bereidingsproces van de 4 FNA-producten afdoende bevonden, omdat deze bereiding al gestandaardiseerd is en als gevalideerd kan worden beschouwd. Voor het bereiden van de overige 4 lokaal ontwikkelde processen en producten dient echter een volledige validatie uitgevoerd te worden, en de resultaten van deze validatie dienen opgenomen te worden in het productdossier.

Uit het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat voor totaal 50% van de producten onvoldoende of geen validatie van het bereidingsproces heeft plaatsgevonden. De waarborg dat deze bereidingen een kwalitatief goed product opleveren is daarom onvoldoende.

4.8 Validatie van analysevoorschrift

In het merendeel van de productdossiers (72%) zijn de analysevoorschriften aangetroffen. In 27% van de productdossiers ontbreekt een analysevoorschrift, omdat de analyse extern wordt uitgevoerd. De aanwezigheid van het analysevoorschrift dient in de productdossiers opgenomen te zijn, onafhankelijk of de analyse extern of intern wordt uitgevoerd.

De analysemethoden opgenomen in de productdossiers dienen gevalideerd te zijn om aan te tonen dat de toegepaste methode geschikt is voor het beoogde doel. De aanwezigheid van minimaal een samenvatting van de validatie dient in de productdossiers aanwezig te zijn.

67% van de analysemethoden zijn volgens de gegevens in het productdossier gevalideerd. Slechts in 40% van de productdossiers zijn de validatiegegevens ook daadwerkelijk opgenomen de dossiers.

Het feit dat voor analysemethoden geen validatiegegevens zijn opgenomen in de dossiers betekent niet dat de methoden ook daadwerkelijk niet gevalideerd zijn; het is namelijk ook volgens GMP vereist de analysemethode te valideren. Vermoedelijk zijn de validatiegegevens daarom wel beschikbaar, maar nog niet opgenomen in de productdossiers.

Analysemethoden uit 33% van de productdossiers worden als niet-gevalideerd beschouwd, omdat de argumentatie, voor het niet noodzakelijk vinden van het valideren, onjuist wordt geacht.

4.9 Stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek

Een houdbaarheidsclaim voor de onaangebroken verpakking is in alle productdossiers vastgelegd. Deze claim is slechts in 33% van de productdossiers met afdoende informatie onderbouwd. Bij 17% van de dossiers ontbreekt een onderbouwing. Voor elk product dient echter aangetoond te worden, met onderzoek of beredenering, dat het product in de gevoerde verpakking stabiel is.

In de 12 productdossiers ontbreekt onderzoek of beredenering van een gebruikstermijn, waar dat van belang is. In de dossiers van 2 producten wordt wel een gebruikstermijn geclaimd. Een houdbaarheid 'na openen' is zeker voor apotheekbereidingen van belang gezien het feit dat apotheekbereidingen relatief meer microbiologisch kwetsbare preparaten omvatten, dat gebruik wordt gemaakt van basiscrèmes en -zalven voor verdere bereiding en vanwege het beperkt onderzoek op dit punt.

4.10 Informatie voor patiënt of hulpverlener (incl. etikettering)

Informatie voor de patiënt is slechts in 10 van de 18 productdossiers opgenomen.

Uit de beoordeling van de informatie op de etiketten bleek dat de etikettering vaak niet volledig is. Van veel preparaten was geen houdbaarheid 'na openen' opgenomen. Dit betroffen zetpillen, capsules, drank, neusdruppels/ spray, crème en injectievloeistof. Blijkbaar gaat men er voor zetpillen, neusdruppels/spray, crèmes en capsules vanuit dat de houdbaarheid niet wijzigt door het aanbreken van de verpakking. Over het algemeen is dat ook het geval. Maar volgens LNA procedures S08-1 (capsules), S03-1 (neusdruppels), S02-9 (crèmes) en S09-1 (zetpillen) is een dergelijke vermelding echter wel vereist.

Ook ontbreekt in sommige gevallen de vermelding van het conserveermiddel. Volgens de Ph. Eur. moet het conserveermiddel bij neusdruppels en dranken op het patiëntetiket vermeld worden. Blijkbaar zijn deze eisen van de Ph.Eur. toedieningsvorm monografieën, en de LNA procedures onvoldoende bekend bij de apotheken.

4.11 Historie bereiding

De paragraaf "historie bereiding", conform LNA-procedure H03-1 [1], is in geen enkel productdossier opgenomen. Ook hier geldt dat deze LNA-procedure niet algemeen bekend lijkt te zijn of onvoldoende geïmplementeerd is in de organisatie.

5 Conclusie

Voor de bemonstering van de productdossiers zijn totaal 16 apotheken abenaderd; 7 van deze 16 apotheken geven aan, naar aanleiding van de circulaire, "Grootschalig bereiden door apothekers" (2007-02-IGZ) van 22 augustus 2007, geen producten voor doorlevering meer te bereiden. Of dit ook daadwerkelijk het geval is, is niet geverifieerd.

Bij dit onderzoek zijn 18 productdossiers betrokken, afkomstig van 5 ziekenhuisapotheken en 4 openbare apotheken. Op basis van de overgelegde informatie kan het volgende geconcludeerd worden met betrekking tot de kwaliteit van de productdossiers en de producten

5.1 Kwaliteit Productdossiers

De indeling van de productdossiers verschilt per apotheek. De opbouw van met name de dossiers van de ziekenhuisapotheken zijn uniform. Voor de dossiers van de openbare apotheek betreft het slechts het samenvoegen van informatie zonder een vaste indeling te hanteren. Het is daarom raadzaam om een productdossier 'template' te introduceren.

De kwaliteit van 78% productdossiers is onderling vergelijkbaar en als "redelijk" beoordeeld, ondanks dat relevante informatie in de productdossiers ontbreekt of de in het dossier aanwezige informatie onvolledig is.

Aangenomen wordt dat de ontbrekende informatie wel beschikbaar is, omdat deze informatie ook volgens GMP vereist is, maar nog niet is opgenomen in de productdossiers.

Er is geen duidelijk verschil waargenomen tussen de kwaliteit van de productdossiers van de openbare apotheken of de ziekenhuisapotheken. Ook is er geen verschil geconstateerd tussen de volledigheid van de productdossiers van de producten die wel of niet op semi-industriële schaal worden geproduceerd.

De kwaliteit van 4 productdossiers (22%) is onvoldoende aangezien essentiële informatie in meer dan de helft van de vast te leggen rubrieken ontbreekt en bovendien de aanwezige informatie ook als onvolledig is beoordeeld. Deze productdossiers zijn afkomstig van 2 openbare apotheken.

Geen enkel productdossier is samengesteld met afdoende relevante informatie in de rubrieken zoals aangegeven in het document "Veel gestelde vragen Circulaire Grootschalig bereiden door apothekers" [2].

In alle productdossiers ontbreekt een overzicht van de status (gebruik, onderhoud (zowel intern als eventueel extern), update, vernieuwing, reparaties) van bereidings- en de analyseapparatuur.

Daarnaast ontbreekt in alle dossiers ook de validatie van de gebruikte bereidingsapparatuur. In het merendeel van de dossiers (88%) ontbreekt een beschrijving en de validatie van de toegepaste analyseapparatuur en ontbreken relevante kwaliteitsparameters bij de eindproductcontrole om een afdoende kwaliteit van het product te waarborgen.

Andere tekortkomingen zijn het ontbreken van specificaties met betrekking tot de primaire verpakking (50%), een beschrijving van de monsternamen voor vrijgifte (44%), een beschrijving van de bereidingsapparatuur (44%) en het

ontbreken van, indien noodzakelijk, een claim en onderbouwing van de houdbaarheid na aanbreken van de verpakking (66%).

5.2 Kwaliteit product

Indien wordt aangenomen dat, gezien de vereiste GMP 'compliance' van de doorleverende apotheken, validatiegegevens van de bereidings- en analyse apparatuur wel aanwezig zijn, maar ontbreken in het productdossier, is op basis van de grondstof- en eindproductspecificaties, de in-process controles en het uitgevoerde houdbaarheidsonderzoek, zoals vastgelegd in het productdossier, de kwaliteit van slechts 1 product (order 9850) voldoende gewaarborgd. Het betreft echter wel een preparaat waar de noodzaak tot bereiden heroverwogen dient te worden, omdat een equivalent geregistreerd product beschikbaar is op de Nederlandse markt.

De kwaliteit van de overige 17 producten wordt op basis van de overgelegde informatie in de productdossiers onvoldoende gewaarborgd geacht. Dit wil niet zeggen dat de kwaliteit van deze producten ook daadwerkelijk onvoldoende is. Dit dient met praktisch onderzoek nader te worden onderzocht.

Bijlage 1, Overzicht ontvangen productdossiers

Order Productdossier

9849	Lithiumcarbonaat capsules (100 mg/200 mg/250 mg/300 mg/400 mg)
9850	Clozapine 7500 mg = 300 ml (25 mg/ml) drank
9853	Colecalciferol drank 50.000 IE/ml, FNA
9854	Midazolam neusspray
9856	Natriumchloride-neusdruppel
9858	Creme met 2% Fusidinezuur en 0,1% Triamcinolon
9859	Epinefrine injectie vloeistof 0,1 mg/ml - 5 ml
9860	Magnesiumchloride infusie concentraat 200 mg/ml - 10 ml
9889	DHEA capsules 5 mg/30 mg/200 mg
9890	Natriumedetaat injectie 3 g/20 ml inj
9891	Paracetamol/Codeine zetpil
9892	Beclometason/Mesalazine klysma
9893	Bupivacaine 0,125% Sufentanil 1 mcg/ml
9894	Natriumchloride 2,5%
9907	MELKZ 3%/AQ P 30% in CET Z
9908	Oxybutynine 10 mg/20 ml BL SP
9909	Norepinefrine ampullen
9910	Morfine zetpillen (1 mg/2,5 mg/ 5 mg/10 mg/20 mg)
9911	<i>Bupivacaine 0,125% 50 ml injectieflacon</i>
9912	<i>Xylometazoline HCl/Tetracaine HCl 0,1/0,5% neusspray, flacon 5 ml</i>

De productdossiers met order 9911 en order 9912 zijn niet bij dit onderzoek betrokken omdat het geen dossiers betreft van doorgeleverde bereidingen.

Bijlage 2, Tabellarisch overzicht informatie productdossiers

	9849	9850	9853	9854	9856	9858	9859	9860	9889	9890	9891	9892	9893	9894	9907	9908	9909	9910
	ZKH	ZKH	ZKH	ZKH	APO	APO	ZKH	ZKH	APO	APO	APO	APO	ZKH	ZKH	APO	APO	ZKH	ZKH
a) Farmacotherapeutische rationale	FNA	ja	FNA	ja	FNA	ja	ja	ja	ja	ja	FNA	FNA	ja	ja	nee	nee	ja	FNA
b) Specificaties		REG				NF		REG	NF	NF					NF		REG	
grondstoffen	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja
eindproduct	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja/nee	ja/nee	ja	ja
primare verpakking	ja	nee	nee	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	nee	ja	ja	ja	nee	nee	nee	nee
c) Ontwerp samenstellen (BSB)	FNA	ja	FNA	ja	FNA	ja	ja	ja	ja	ja	FNA	FNA	ja	ja	nee	nee	ja	FNA
Bereidingsvoorschrift	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
chargegrootte	EB	EB	EB	EB	EB	EB	EB	SI	SI	SI	EB	SI	SI	SI	SI	EB	EB	EB
d) Eindproduct controle (in process)																		
IPC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	ja	ja
Monstername	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	nee	nee	nee	nee	ja
vrijgifte criteria	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee
e) Beschrijving																		
bereidingsapparatuur	ja	ja	nee	nee	nee	nee	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja
status	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee
analyseapparatuur	nee	nee	nee	nee	nee	nee	ja	ja	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	ja	nee
f,g,h) Validatie																		
apparatuur	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee	nee
bereidingsproces	nee	nee	ja	ja	ja	ja	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja
methoden beschrijving	ja	nee	ja	ja	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja
methode validatie	ja	ja	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	nee	nee	nee	ja	ja
i) Stabiliteitsonderzoek																		
onaangebrouwen	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja	nee	nee	ja	ja	ja	ja	nee	ja	ja	ja
aangebrouwen	nee	ja	nee	ja	nee	ja	nee	nvt	nee	nvt	nee	nvt	nee	nvt	ja	nvt	nvt	nee
j) Informatie patient/ hulpverlener																		
bijsluiter	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	nee	nee
etiket	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nee	nee	ja	ja

ja, volledig
nee, afwezig

ja, onvolledig

ja, maar niet aanwezig in dossier

ja/nee; overgelegd, maar onvoldoende

Bijlage 3, Ratio apotheekbereiding

9849 Lithiumcarbonaatcapsules 100, 200, 250, 300 en 400 mg

Aangezien het een FNA preparaat betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. De apotheker heeft ook zelf in het dossier afdoende informatie ter onderbouwing van de farmacotherapeutische ratio opgenomen. De noodzaak tot het bereiden van de van FNA afwijkende sterktes berust op gebruiksgemak, zodat op geleide van serumconcentratie exact kan worden gedoseerd.

Beoordeling informatie:

In het FNA is als preparaat opgenomen: lithiumcarbonaat capsules 100 – 300 mg. Er zijn vier sterkten beschreven: 100 mg, 150 mg, 225 mg en 300 mg capsule. Aanvullend wordt gemeld dat het voor het individueel aanpassen van de lithiumdosering van belang kan zijn te beschikken over een voorschrift voor capsules waarvan de sterkte kan worden aangepast. De bereiding van de capsules met afwijkende sterkten 200 mg, 250 mg en 400 mg worden geproduceerd in verband met individuele lithiumdosering en daarom noodzakelijk geacht.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9850 Clozapine 7500 mg = 300 ml (25 mg/ml) drank

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: therapie resistente schizofrenie

Er zijn alleen tabletten geregistreerd, maar er zijn situaties dat patiënten tijdelijk geen tabletten willen of kunnen slikken (dwangbehandeling) en niet in aanmerking komen voor intramusculaire Clozapine. Daarom beoordeelt de apotheker het product als farmacotherapeutisch rationeel met noodzaak tot bereiden.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Pharmaceutical Compounding 2008
- Novartis Pharma Leponex inj.
- Kennisbank KNMP

Beoordeling informatie:

Patiënten met therapie resistente schizofrenie zijn conform de 'KNMP kennisbank online' aangewezen op Clozapine. Het product is farmacotherapeutisch rationeel. Echter, thans zijn orodispergeerbare tabletten geregistreerd van 12,5 mg 25 mg, 50 mg en 100 mg die met of zonder water kunnen worden ingenomen ([RVG103915](#), [RVG33252](#), [RVG104466](#) en [RVG33254](#)). De noodzaak tot bereiden van deze Clozapine drank wordt daarom betwijfeld.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product, maar de noodzaak tot bereiden dient te worden herzien.

9853 Colecalciferol drank 50.000 IE/ml, waterige oplossing FNA

Aangezien het een FNA-product betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. De apotheker heeft ook zelf informatie ter onderbouwing van de farmacotherapeutische ratio opgenomen in het productdossier.

Beoordeling informatie:

De concentratie is in overeenstemming met het FNA preparaatvoorschrift.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9854 Midazolam neusspray 3% g/v 50 x 2 ml

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: epileptisch consult; premedicatie bij kinderen; palliatieve sedatie en hypnoticum.

Geen therapeutische alternatief op de Nederlandse of Europese markt, dus dit product is door de apotheker als een farmacotherapeutisch rationeel product beoordeeld.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Epilepsie richtlijn NVN 2006
- Informatorium Medicamentorum
- diverse literatuur verwijzingen

Beoordeling informatie:

Voor het couperen van epileptisch insult wordt in de epilepsie richtlijn als alternatief voor het geregistreerde Diazepam rectiole het gebruik van Midazolam neusspray genoemd. De nasale toediening is ook zeer geschikt voor kinderen. De overgelegde informatie is afdoende ter onderbouwing van de therapeutische ratio.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9856 Natriumchloride neusdruppel 0,8%

Aangezien het een FNA-product betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. Voor de therapeutische onderbouwing zijn kopieën uit het farmacotherapeutisch kompas overgelegd. De apotheker heeft de farmacotherapie niet zelf beoordeeld.

Beoordeling informatie:

Concentratie is in overeenstemming met het FNA preparaatvoorschrift.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9858 Fusidinezuur 2%/ triamcinolon 0,1% crème

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: niet beschreven in dossier.

Voor de therapeutische onderbouwing zijn kopieën uit het farmacotherapeutisch kompas overgelegd. Er is door de apotheker geen oordeel over de farmacotherapeutische ratio vastgelegd in het productdossier.

Beoordeling informatie:

Een afdoende onderbouwing van de farmacotherapie, beoordeeld door de apotheker zelf, ontbreekt in het dossier.

Uit de overgelegde informatie kan worden opgemaakt dat dit product bij geïnfecteerd eczeem kan worden toegepast. Een geregistreerd alternatief zou Fusidinezuur/hydrocortison (RVG22499) kunnen zijn, echter dit is wel minder sterk werkzaam.

In de KNMP kennisbank online wordt het nut van het combi-preparaat betwijfeld, omdat het qua effectiviteit geen enkel bezwaar is om 2 eczeem preparaten apart te smeren. Daarnaast zijn combi-preparaten met een antibioticum en corticosteroïden ongewenst vanwege de verschillen in duur van de therapie. In 'Dermatica op recept' worden orale antibiotica geadviseerd met gelijktijdige toepassing van lokale corticosteroïden.

Conclusie:

Het combi-preparaat wordt voorsnog niet farmacotherapeutisch rationeel geacht.

9859 Epinefrine injectievloeistof 0,1 mg/ml 5 ml

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: bronchospasmen en bradycardie.

Er is geen geregistreerd alternatief in deze concentratie, volume en toedieningsvorm, commercieel verkrijgbaar. Daarom is dit product door de apotheker zelf als een farmacotherapeutisch rationeel product beoordeeld.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2003

Beoordeling informatie:

Het gebruik van deze concentratie epinefrine injectievloeistof is volgens de 'KNMP kennisbank online' farmacotherapeutisch rationeel als intraveneuze en intracardiale injectie.

In de handel zijn alleen pennen voor zelfmedicatie in concentratie van 1 mg/ml en 0,5 mg/ml preparaten, die per 150 microgram worden gedoseerd.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9860 Magnesiumchloride infusie concentraat (200 mg/ml (ampullen 10 ml)

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: ritmestoornissen en hypomagnesiemie. Verder ook bij krampbestrijding bij haemodialyse zonder vochttoediening.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum

Volgens de apotheker is in Nederland of een ander Europese lidstaat geen gelijkwaardig product verkrijgbaar en is het product farmacotherapeutisch rationeel.

Beoordeling informatie:

Het gebruik van magnesium zouten voor bovenstaande indicaties is farmacotherapeutisch rationeel. Er is echter een gelijkwaardig alternatief geregistreerd: Magnesium sulfaat injectie 100-150 mg/ml PCH, ampullen 10/15 ml en 5 ml (RVG 51948/RVG 52332).

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product maar de noodzaak tot bereiden ontbreekt.

9889 DHEA capsules 5, 25, 30 en 200 mg

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: anti-aging, auto-immuun aandoeningen (SLE/MS) en tumor therapie.

Een getekend formulier "Beoordeling Aanvraag Apotheekbereiding" is in het productdossier opgenomen waarin door de apotheker is geconcludeerd dat het product farmacotherapeutisch rationeel is.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2009;
- Diverse literatuur verwijzingen.

Beoordeling informatie:

In de 'KNMP kennisbank online' staat dat DHEA (=dehydro-epi-androsteron, ook wel prasteron genoemd) wel als voedingssupplement wordt gebruikt bij ouderdomsverschijnselen. DHEA is in klinisch onderzoek bij systemische lupus erythematoses, bij HIV-geïnficeerden en bij aids. Daarnaast is het in klinisch onderzoek als weesgeneesmiddel bij bijnierschorsinsufficiëntie.

De dosering van 25 - 100 mg/dag is van toepassing op het gebruik als voedingssupplement en lupus erythematoses, 20 mg/ dag bij HIV-geïnficeerde en aids en een dosering van 750 - 1500 mg/dag bij bijnierschorsinsufficiëntie.

In het NTvG (1997; 141: 2484-7) en het Informatorium Medicamentorum 2009 staat dat direct bewijs van effectiviteit tegen het ouder worden en de veiligheid van het product ontbreekt. In het farmacotherapeutisch kompas staat DHEA door de CFH vermeld als een niet-rationele apotheekbereiding voor de indicatie tumoren.

NB. De overgelegde literatuur is niet inhoudelijk beoordeeld.

Conclusie:

Het betreft voornamelijk een niet farmacotherapeutisch rationeel product.

9890 Natriumedetaat injectievloeistof 3g/20 ml

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: chelatie therapie voor patiënten met cardiovasculaire stoornissen, diabetes, reuma en zware metaal intoxicaties. Tevens is de bereiding aangevraagd voor kalkafzetting in de cornea.

Een getekend formulier "Beoordeling Aanvraag Apotheekbereiding" is in het productdossier opgenomen waarin door de apotheker is geconcludeerd dat het product farmacotherapeutisch rationeel is.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2009;
- Enkele artikelen betreffende chelatietherapie.

Beoordeling informatie:

In de 'KNMP kennisbank online' staat de injectievloeistof alleen beschreven als diagnosticum. Tegen kalkafzetting in de cornea dient de oogwassing of oogdruppel te worden gebruikt

NB. De overgelegde literatuur is niet inhoudelijk beoordeeld.

Conclusie:

Het betreft voornamelijk een niet farmacotherapeutisch rationeel product

9891 Paracetamol 1000 mg Codeïnefosfaat 0,5 aq 10/20/30/60 mg zetpil

Aangezien het een FNA-product betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. Ook de apotheker verwijst voor de onderbouwing naar het FNA.

Beoordeling informatie:

In het FNA zijn 2 standaard combinaties met 20 en 60 mg codeïne opgenomen; afwijkende combinaties zijn toegestaan.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9892 Beclomethason 3 mg/Mesalazine 1 g/ 100 g klysma

Aangezien het een FNA-product betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. Ook de apotheker verwijst voor de onderbouwing naar het FNA.

Beoordeling informatie:

Concentratie is in overeenstemming met het FNA-voorschrift.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9893 Bupivacaine HCl/Sufentanil injectievloeistof

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: Analgeticum bij weeën/ bevalling en postoperatief als pijn behandeling.

Basis voor bereiden is het gebruiksgemak en de patiëntveiligheid. Voorheen werd ad-hoc een oplossing bereid van sufentanil, die verdund toegevoegd werd aan Bupivacaine. Dit heeft in het verleden geleid tot fouten. Daarom is dit combinatie preparaat door de apotheker zelf als farmacotherapeutisch rationeel beoordeeld.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2006;
- Micromedex.

Beoordeling informatie:

De 'KNMP kennisbank online' vermeldt dat bij epidurale of intrathecale anesthesie Bupivacaine gecombineerd kan worden met opioïde analgetica als sufentanil en morfine. Dit product is daarom farmacotherapeutisch rationeel en de concentratie komt overeen met het doseeradvies van registratie RVG 26151 (sufentanil injectie). Er zijn geen geregistreerde combinatie preparaten in de handel, daarom is de bereiding rationeel.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9894 Natriumchloride 2,5%, Hyperton, infusievloeistof

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: Acute natriumdeficiëntie en waterintoxicatie.

Er bestaat een geregistreerd alternatief, maar dit is om economische redenen van de markt gehaald sinds 2006. Daarom wordt de bereiding noodzakelijk geacht door de apotheker.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2007;
- Farmanco (www.farmanco.knmp.nl);
- 1B tekst RVG55228.

Beoordeling informatie:

De toepassing van dit product is conform de 'KNMP kennisbank online' farmacotherapeutisch rationeel. Aangezien het geregistreerde product niet op de markt verkrijgbaar is, is de bereiding ook noodzakelijk.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9907 Melkz 3%/AQ P 30% in CET Z

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: niet beschreven in dossier.

In overleg met dermatologen in Heerlen is gekozen voor deze samenstelling, omdat geurstoffen ontbreken. Ook dermatologen uit Maastricht, Sittard en Venlo gebruiken deze zeepzalf.

Beoordeling informatie:

Een afdoende onderbouwing van de farmacotherapie, beoordeeld door de apotheker zelf, ontbreekt in het dossier.

Volgens het farmacotherapeutische kompas wordt melkzuur gebruikt tegen wratten. Als geregistreerd product is een geconcentreerde applicatievloeistof beschikbaar (16,7%). Gezien de lage concentratie van het onderhavige product lijkt het hier niet bedoeld voor wratten, maar voor andere lokale toepassing. Volgens "Dermatica op recept" worden in de dermatologie zogenaamde zeepzalven gebruikt door patiënten met eczeem. Ze zijn niet beschikbaar als handelspreparaat en worden daarom in de apotheek bereid.

Dermatica met melkzuur zijn sinds enkele jaren echter niet meer opgenomen in het FNA, omdat melkzuur niet voldoende effectief is voor de behandeling van de droge huid. (PW 2010 nr11)

Conclusie:

Het betreft een niet farmacotherapeutisch rationeel product.

9908 Oxybutynine 10 mg/20 ml BL SP

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: niet beschreven in dossier.

In overleg met uroloog is deze standaard blaasspoeling ontwikkeld.

Beoordeling informatie:

Een afdoende onderbouwing van de farmacotherapie, beoordeeld door de apotheker zelf, ontbreekt in het dossier.

Op basis van de geraadpleegde handboeken kan de therapeutische rationale wel beargumenteerd worden. Het farmacotherapeutische kompas geeft de volgende indicatie: pollakisurie en urine-incontinentie bij een hyperreflectoire instabiele blaas. Volgens de literatuur (Keijer WJ: Oxybutynine blaasspoeling bij blaasledigingsstoornissen 1996: PW 131 1075/6) probeert men met de lokale toepassing de systemische anticholinergische bijwerkingen te verminderen met behoud van effectiviteit.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

9909 Norepinefrine ampullen (voor injectie) 1 mg/ml / 12 mg/10 ml

Farmacotherapie volgens productdossier

Indicatie: hypotensie ten gevolge van shock.

Ter onderbouwing wordt verwezen naar:

- Informatorium Medicamentorum 2004
- Micromedex Healthcare Series 06-2003

Het product wordt bereid, omdat er volgens de apotheker geen commerciële alternatieven verkrijgbaar zijn.

Beoordeling informatie:

Het gebruik van norepinefrine is volgens de 'KNMP kennisbank online' farmacotherapeutisch rationeel. Gebruikelijke dosering is 1 mg/ml. Niet duidelijk is de toegevoegde waarde van het 12 mg/10 ml product. Volgens de informatie in het productdossier zijn er geen commerciële producten in vergelijkbare sterkten. Maar volgens de CBG-databank Humane Geneesmiddel is er een geregistreerd preparaat beschikbaar ([RVG 50833](#); 1 mg/ml) in 1 ml en 5 ml ampul te verkrijgen.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product, maar aangezien er een geregistreerd alternatief beschikbaar is lijkt er geen noodzaak tot bereiden

9910 Morfine HCL zetpil, 1 / 2,5 / 5 / 10 / 20 mg

Aangezien het een FNA-product betreft is de farmacotherapeutische ratio onderbouwd. Het product wordt bereid, omdat er volgens de apotheker geen commerciële alternatieven verkrijgbaar zijn.

Beoordeling informatie:

In het FNA zijn 2 sterkten zepillen opgenomen: 10 en 20 mg. De noodzaak tot bereiding van de andere sterkten wordt in het productdossier niet onderbouwd. In het NKFK worden deze sterkten 1 mg, 2,5 mg en de 5 mg voor toepassing bij kinderen voorgeschreven.

Conclusie:

Het betreft een farmacotherapeutisch rationeel product met noodzaak tot bereiden.

Geraadpleegde bronnen:

- Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl)
- KNMP kennisbank online
- Informatorium Medicamentorum, 2010
- Formularium der Nederlandse Apothekers, 2010
- LNA-mededelingen
- NHG-standaarden
- Website College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): www.cbg-meb.nl
- Micromedex
- NKFK: Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen (www.kinderformularium.nl)

Literatuur

1. LNA-procedure H03-1, 'Productdossiers'
2. Veel gestelde vragen rond de circulaire 'Grootschalig bereiden door apothekers' d.d. 03-02-2011
3. LNA-procedure P01-1, 'Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding'
4. LNA-procedure P01-2, 'Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding'
5. RIVM-rapport 'Semi-industriële bereidingen in de apotheek', rapport 267021001/2005
6. LNA procedure P03-6, 'Kwaliteitseisen'
7. LNA procedure P03-2, 'Keuringsbeleid routinecontrole gestandaardiseerde bereidingen'
8. LNA procedure P03-3, 'Beoordeling analyseresultaten'
9. Recepteerkunde, Product en bereiding van geneesmiddelen; 5-de editie 2009
10. LNA-procedure P03-1, 'Keuringsbeleid validatie gestandaardiseerde bereidingen'
11. Note for guidance on the Validation of Analytical procedures ICHQ2: CPMP/ICH381/95
12. Validation of Analytical Procedures; PA/PH/OMCL (05) 47 DEF (2007)
13. LNA-procedure F02-2 'Zalf, uiterlijk, verpakking en etikettering'
14. LNA-procedure S10-1 'Parenterale toedieningsvormen, uiterlijk, verpakking en etikettering'
15. LNA-procedure S02-1 'Crème, uiterlijk, verpakking en etikettering'
16. LNA-procedure F03-1 'Neusdruppels/neusspray, ontwerp samenstelling'
17. LNA-procedure F08-1 'Capsules, ontwerp samenstelling'
18. LNA-procedure S03-2 'Neusdruppels, uiterlijk, verpakking en etikettering'
19. LNA-procedure F09-1 'Zetpillen, ontwerp samenstelling en keuze bereidingsmethode'
20. LNA-procedure S09-1 'Zetpillen, uiterlijk, gemiddeld gewicht, verpakking en etikettering'
21. LNA-procedure S08-1 'Capsules, uiterlijk, gemiddeld gewicht, gewichtsspreiding, verpakking en etikettering'
22. LNA-procedure S06-1 'Oplossing voor oraal gebruik, uiterlijk, verpakking en etikettering'
23. LNA procedure S09-2 'Klysma, uiterlijk, verpakking en etikettering'
24. Europese Farmacopee editie 7.1 'nasal preparation' 01/2008:0676
25. Europese Farmacopee editie 7.1 liquid preparation for oral use' 01/2008:0672
26. Farmanco, Coördinatiepunt beschikbaarheid geneesmiddelen;
www.farmanco.knmp.nl

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl