

RIVM rapport 267021001/2005

Semi-industriële bereidingen in de apotheek
Kwaliteit en legitimiteit

P.W.J. Caspers, E.K. de Rooij-Lamme, D. de Kaste

Inclusief erratum (zie pag.2), 28-04-2006

Contact:

Dr. D. de Kaste

Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-
Farmaceutische producten

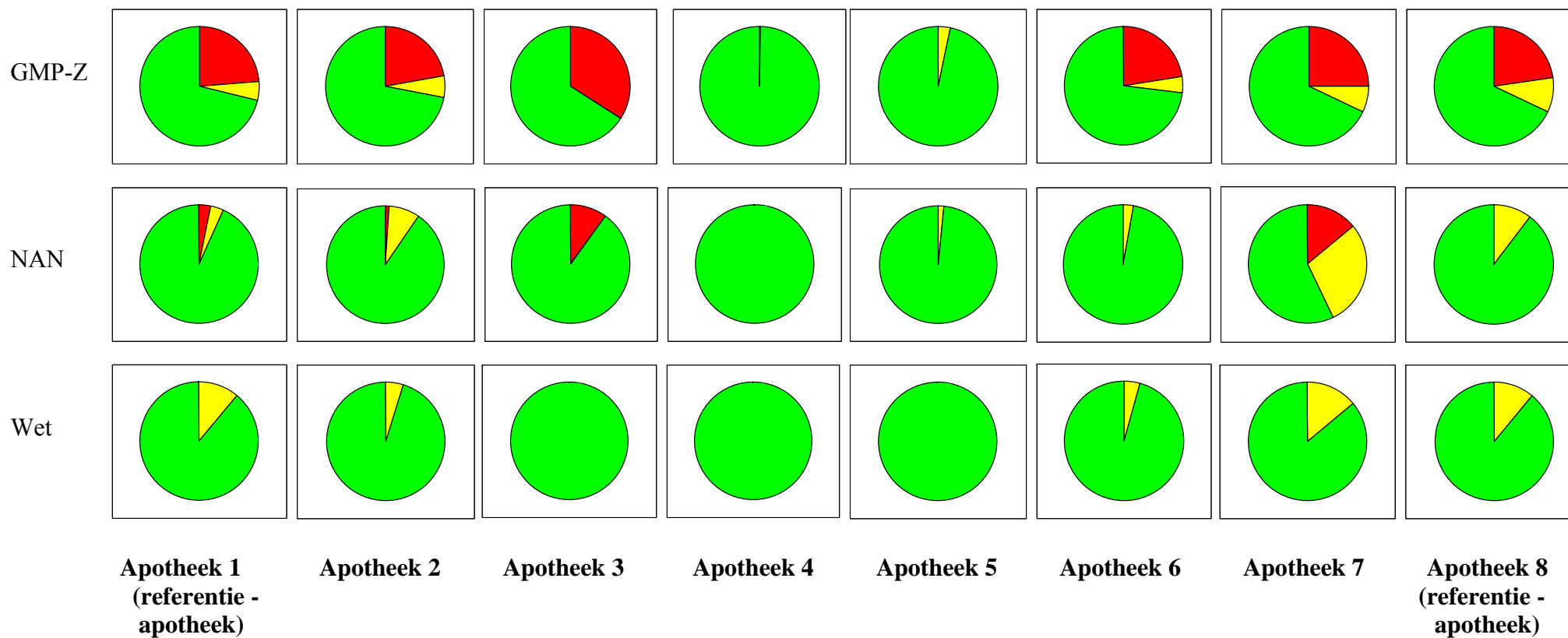
Email: Dries.de.Kaste@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor de
Gezondheidszorg, in het kader van project 267021, Controle Humane Geneesmiddelen.

Erratum van pagina 32 van RIVM rapport 267021001/2005 'Semi-industriële bereidingen in de apotheek'

28 april 2006

De namen van de horizontale rijen zijn gecorrigeerd.



Figuur 4.1 Mate waarin chargebereidingsvoorschriften voldoen aan diverse eisen

GROEN aspect in CBV opgenomen en ingevuld
 GEEL aspect in CBV opgenomen, echter niet ingevuld
 ROOD aspect niet in CBV opgenomen

Het rapport in het kort

Semi-industriële bereidingen in de apotheek

Kwaliteit en legitimiteit

Er moeten strengere eisen gesteld worden aan semi-industriële apotheekbereidingen ten aanzien van het therapeutische nut, de etikettering alsmede het bereidingsproces.

In Nederland mogen slechts door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurde (geregistreerde) geneesmiddelen worden verkocht. Als uitzondering mogen apotheken zelf geneesmiddelen bereiden voor eigen patiënten. Door het teruglopen van het aantal eigen bereidingen in apotheken en daarmee de aanwezigheid van geschikte apparatuur en voldoende routine, wordt hierbij steeds vaker een product afgeleverd dat in een andere apotheek bereid is. Deze bereidingen die op een grotere (semi-industriële) schaal dan voor de meeste apotheken gebruikelijk is plaatsvinden, voorzien duidelijk in een behoefte, met name ook voor meer ingewikkelde bereidingen.

Uit verkennend onderzoek is gebleken dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van 32 onderzochte preparaten over het algemeen goed voldeed aan de eisen. Echter de etikettering was vaak onvolledig, de discipline bij de administratie rondom het bereidingsproces slecht en van ongeveer de helft van de onderzochte producten bleek het therapeutische nut twijfelachtig. Voor sommige producten lijkt het erop dat de apotheekbereiding gebruikt wordt om geneesmiddelen, waarvan een effect verondersteld wordt of ter discussie staat, buiten registratie om in de handel te brengen.

Gezien de aangetroffen schaalgroottes, en de daarbij behorende grotere risico's, dient overwogen te worden of apotheken die op semi-industriële schaal bereiden niet aan dezelfde eisen ten aanzien van bereiden dienen te voldoen als fabrikanten van geregistreerde geneesmiddelen.

Volgens de Europese geneesmiddelenwet (EU Directive 2001/83/EG) mogen apotheken alleen bereiden op kleine schaal om af te leveren aan patiënten. Implementatie van deze Europese wet in een nieuwe Nederlandse geneesmiddelenwet is thans gaande. Om in de toekomst apotheekbereidingen op semi-industriële schaal te blijven toestaan, dient hiervoor een voorziening in of bij de nieuwe geneesmiddelenwet getroffen te worden. De aanbevelingen in dit rapport kunnen hierbij gebruikt worden.

Trefwoorden: apotheekbereidingen, semi-industrieel, chemisch-farmaceutische kwaliteit, therapeutisch nut, wetgeving

Abstract

Semi-industrial manufacture of drug products in Dutch pharmacies

Quality and legitimacy

Stricter requirements on the therapeutic benefit, labelling and manufacturing processes should be set for drug products manufactured by pharmacies on a semi-industrial scale. In the Netherlands only drug products authorized by the Dutch Medicines Evaluation Board or the European Medicines Agency may be sold. In exceptional cases, pharmacies are allowed to manufacture drug products for their own patients. As the volume of manufacturing by pharmacies is decreasing, along with the availability of sufficient experience and suitable equipment in the pharmacies themselves, more and more pharmacies are now turning to dispensing drug products that have been manufactured in other pharmacies, often manufactured on larger scales than is usual for pharmacies. This type of manufacturing by certain pharmacies clearly supplies a need, especially for drug products requiring more complicated manufacturing processes.

Exploratory research has demonstrated that the chemical-pharmaceutical quality of 32 drug products examined complied, in general, with the requirements. However, the labelling was often incomplete, and there was a lack of administrative discipline; furthermore, the therapeutic benefit of about half of these drug products proved questionable. For some products, pharmacy drug manufacturing seemed to be used to market products of questionable benefit without the approval of the Medicines Evaluation Board or the European Medicines Agency.

In view of the observed batch sizes and the associated larger risks, one needs to consider whether drug product manufacturing by pharmacies on semi-industrial scale should also meet the same requirements for the manufacturing of approved products. According to the EU Directive 2001/83/EC, drug product manufacturing in pharmacies is only allowed on a small scale. This directive is now being implemented in a new Dutch medicines law. To allow manufacture on semi-industrial scale in pharmacies in future, a provision in or additional to the new Dutch law needs to be introduced.

Key words: drug product manufacture in pharmacies, semi-industrial scale, chemical-pharmaceutical quality, therapeutic benefit, legislation

Inhoud

Afkortingen	9	
Samenvatting	11	
1. Inleiding	15	
2. Status apotheekbereidingen	17	
3. Methoden	21	
4. Resultaten	27	
5. Ratio van de apotheekbereiding	33	
6. Discussie	39	
7. Conclusies en aanbevelingen	45	
Literatuur	47	
Dankbetuiging	48	
Bijlage 1: Deelrapporten bereidingen	49	
<i>Deelrapportage 1</i>	<i>Onderdeel Atropinesulfaat</i>	<i>51</i>
<i>Deelrapportage 2</i>	<i>Onderdeel Xylometazoline</i>	<i>58</i>
<i>Deelrapportage 3</i>	<i>Onderdeel Triamcinolon/Hydrochinon/Tretinoïnum</i>	<i>63</i>
<i>Deelrapportage 4</i>	<i>Onderdeel Paracetamol/Codeïne</i>	<i>69</i>
<i>Deelrapportage 5</i>	<i>Onderdeel Lithiumcarbonaat</i>	<i>73</i>
<i>Deelrapportage 6</i>	<i>Onderdeel Prednisolon/Ethinylestradiol/DHEA/7-Oxo-DHEA</i>	<i>78</i>
<i>Deelrapportage 7</i>	<i>Onderdeel Deptropine</i>	<i>85</i>
<i>Deelrapportage 8</i>	<i>Onderdeel Melatonine</i>	<i>89</i>
<i>Deelrapportage 9</i>	<i>Onderdeel Ergotamine/Coffeine/Cyclizine</i>	<i>94</i>
<i>Deelrapportage 10</i>	<i>Onderdeel Thalidomide</i>	<i>100</i>
Bijlage 2: WINAp richtlijn “Beoordeling aanvraag apotheekbereiding”	105	
Bijlage 3: Beoordeling ratio uitbesteding bereiding	109	

Afkortingen

BP	British Pharmacopoeia
BUA	Besluit uitoefening artsnijbereidkunst
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CBV	Chargebereidingsvoorschrift
DHEA	DeHydro-EpiAndrosteron
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
FNA	Formularium der Nederlandse Apothekers
GMP	Good Manufacturing Practice
GMP-Z	Good Manufacturing Practice - Ziekenhuizen
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
KCF	Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten
KFO	Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (onderdeel van KCF)
LNA	Laboratorium der Nederlandse Apothekers (onderdeel van WINAp)
NAN	Nederlandse Apotheeknorm
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Ph Eur	Europese Farmacopee
REFPA	Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SZW	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
UR	Uitsluitend op Recept
USP	The United States Pharmacopeia
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WOG	Wet op de Geneesmiddelenvoorziening

Samenvatting

Apotheekbereidingen maken het mogelijk zorg op maat te leveren aan specifieke patiënten in specifieke gevallen waarbij men voor de behandeling met geneesmiddelen niet uitkomt met geregistreerde, verpakte geneesmiddelen. Het zelf bereiden van ongeregistreerde geneesmiddelen is aan apotheken toegestaan binnen de huidige Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) indien deze geneesmiddelen door hen uitsluitend worden afgeleverd aan personen die deze geneesmiddelen voor eigen gebruik (patiënten) of ter uitoefening van de geneeskunst (artsen) aanwenden.

In de laatste decennia is het aandeel geneesmiddelen, dat in de openbare apotheek zelf bereid wordt, sterk afgenomen. In 2004 betroffen apotheekbereidingen nog slechts 3,8% van het totale aantal verstrekkingen van openbare apotheken. Het is te verwachten dat de aanwezigheid van de meest geschikte apparatuur en de gewenste routine wel eens onder druk kan komen te staan. Ook het aantal niet-bereidende apotheken is de laatste 10 jaar sterk toegenomen. Bij recepten voor geneesmiddelen die in de apotheek bereid moeten worden, wordt veelvuldig een product afgeleverd dat in een andere apotheek bereid is. Dat is alleen toegestaan indien de aflevering plaatsvindt door de bereidende apotheek op basis van het recept, waarbij de apotheek waarbij het recept oorspronkelijk aangeboden is alleen als bezorger mag functioneren.

Een aantal apotheken heeft op deze ontwikkelingen ingespeeld en voert bereidingen op semi-industriële schaal uit, voor een groot deel ten behoeve van aflevering op basis van bij andere apotheken aangeboden recepten. Gezien bovenstaande voorzien deze zogenaamde “Grote Bereiders” duidelijk in een behoefte, met name ook voor meer ingewikkelde bereidingen waarbij ARBO-aspecten een rol spelen en specifieke apparatuur en routine vereist zijn.

In opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft het RIVM onderzoek gedaan naar de kwaliteit van deze semi-industriële apotheekbereidingen. Hiertoe zijn van 21 producten 32 monsters, genomen bij een zestal “Grote Bereiders” en twee grote apotheken die uitsluitend afleveren aan hun eigen patiënten en die als referentie gebruikt zijn in dit onderzoek. Deze monsters zijn onderzocht op farmaceutische kwaliteit maar ook is onderzocht of de etikettering en het chargebereidingsvoorschrift voldeed aan wetgeving en veldnormen en is verkennend onderzoek gedaan naar de farmaceutische waarde van deze producten.

Kwaliteit

Uit het onderzoek is gebleken dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de onderzochte producten over het algemeen goed voldeed aan de eisen. Twee van de 32 onderzochte preparaten voldeden niet. In één geval, Lithiumcarbonaatcapsules, betrof dat een serieuze afwijking met mogelijk ernstige klinische complicaties. Deze afwijking is waarschijnlijk veroorzaakt doordat de fabrikant een ongeschikte samenstelling wat betreft hulpstoffen gebruikt. Het tweede geval, Ergocoffeïnezetpillen, was klinisch niet noemenswaardig relevant. De oorzaak betrof hier waarschijnlijk een afwijking in de kwaliteit van het verwerkte coffeïne.

In dit onderzoek zijn slechts 32 producten onderzocht. Het onderzoek moet daarom worden beschouwd als een serie puntmetingen daar per product slechts één eenheid, of in het geval van tabletten, capsules en zetpillen, slechts monsters van één charge zijn onderzocht. De resultaten dienen dan ook als uitkomsten van verkennend onderzoek beschouwd te worden. Op basis van het geringe aantal preparaten met onvoldoende farmaceutische kwaliteit is geen uitspraak te doen over eventuele verschillen in kwaliteit tussen de onderzochte bereiders.

Uit de beoordeling van de etikettering bleek dat deze vaak onvolledig is en dat wetgeving en veldnormen op dit gebied schijnbaar onvoldoende bekend en onduidelijk zijn. In de nieuwe Geneesmiddelenwet is in artikel 62 een voorziening opgenomen dat krachtens een algemene maatregel van bestuur nadere regels gesteld kunnen worden terzake van de etikettering van geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid. Bij voorkeur dient hierbij ook geregeld te worden welke eisen gesteld worden aan etiketten van voorraadbereidingen.

Opvallend is dat veel chargebereidingsvoorschriften onvolledig ingevuld waren. Ogenschijnlijk is zowel de discipline van invullen als de controle erop onder de maat. Een kwart van de onderzochte bereidingen bleek uitgevoerd te zijn zonder dat door de verantwoordelijke apotheker bevestigd was dat het bereidingsvoorschrift gebruikt mocht worden. Dat is een ernstige tekortkoming.

Een verschil in kwaliteit tussen de “Grote Bereiders” en de twee referentieapotheken is niet gevonden, behoudens dat, in tegenstelling tot de overige onderzochte apotheken, twee van de “Grote Bereiders” zouden hebben voldaan aan de GMP-Z-eisen indien de chargebereidingsvoorschriften volledig ingevuld zouden zijn.

Bij beoordeling van de farmaceutische waarde van de producten is geconstateerd dat de bereiding van 11 van de 21 onderzochte producten onnodig was omdat deze producten farmacotherapeutisch niet rationeel zijn (9 producten) of omdat er een handelspreparaat beschikbaar (2 producten) is. De binnen de beroepsgroep gehanteerde en als norm beschouwde procedure “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding” dient beter nageleefd te worden. Voor sommige producten lijkt het erop dat de uitzondering in de wet gebruikt wordt om geneesmiddelen, waarvan een effect verondersteld wordt of ter discussie staat, buiten registratie om op grote schaal in de handel te brengen.

Legitimiteit

Eén van de gedachten achter het toestaan van apotheekbereidingen binnen de WOG is dat bereidingen op kleinere schaal, juist door de kleine schaalgrootte, een klein risico vormen dat acceptabel is in het licht van het specifieke belang van de patiënt bij dit soort producten die niet fabrieksmatig bereid beschikbaar zijn. Indien apotheken op semi-industriële schaal bereiden, is het wenselijk om strengere eisen aan de productkwaliteit in brede zin te stellen (formulering, bereidingswijze en proces-validatie, stabiliteit, analyse en farmacotherapeutische ratio) in overeenstemming met de eisen die aan fabrikanten van geregistreerde geneesmiddelen gesteld worden. Uit ons onderzoek blijkt dat dit met name ten aanzien van de formulering en de farmacotherapeutische ratio tekort schiet. Ook de etikettering en het gebruik van chargebereidingsvoorschriften schiet tekort.

Strengere eisen kunnen gesteld worden door apotheekbereidingen, op grotere schaal dan de gebruikelijke apotheekschaalgrootte, slechts toe te staan voor preparaten die ontwikkeld en beoordeeld zijn door het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), in het kader van het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). Het WINAp is onderdeel van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, de beroepsvereniging van apothekers. Het ontwikkelen en kritisch evalueren van apotheekbereidingen wordt al jaren naar tevredenheid door het WINAp uitgevoerd. Naast farmaceutische kwaliteit is ook de farmacotherapeutische ratio bepalend voor de ontwikkeling van FNA-preparaten. Indien een vergelijkbaar product geregistreerd wordt door een fabrikant, dan wordt de apotheekbereiding als regel uit het FNA verwijderd. Bij de beroepsgroep blijkt deze taak al geruime tijd in goede handen en er is daarom geen noodzaak

om dat bij een overheidsinstelling onder te brengen. Toezicht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg volstaat hierin.

Voorwaarde voor het verkrijgen van een fabrikantenvergunning is het toepassen van Good Manufacturing Practice (GMP) bij het bereiden van geneesmiddelen. Geregistreerde geneesmiddelen mogen alleen bereid worden door fabrikanten met zo'n fabrikantenvergunning. Deze GMP betreft een wettelijke verplichting en wordt beoordeeld door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De GMP-Z is een beroepsnorm die opgesteld is door de Nederlandse ziekenhuisapothekers en van toepassing is op bereidingen in de ziekenhuisapotheek en die afgeleid is van de GMP. De GMP-Z is geen wettelijke verplichting. Bereidingen in ziekenhuisapotheken vinden over het algemeen plaats met een grotere batchgrootte dan de bereidingen in openbare apotheken. De apotheken die op semi-industriële schaal bereiden dienen zich GMP of minimaal GMP-Z op te leggen, dit ter beoordeling van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

In de Europese Richtlijn 2001/83/EG en ook in het voorstel van de nieuwe geneesmiddelenwet staat, aanvullend op de huidige eisen in de WOG, dat apotheekbereidingen alleen op kleine schaal mogen plaatsvinden. Daar apotheekbereidingen op semi-industriële schaal in een duidelijke behoefte voorzien dient hiervoor, om dit in de toekomst ook toe te staan, een voorziening in of bij de nieuwe geneesmiddelenwet getroffen te worden. De hierboven besproken aspecten kunnen daarbij in ogenschouw worden genomen.

1. Inleiding

Van alle afgeleverde recepten in Nederland, wordt nog ongeveer 5% in de apotheek gemaakt. Dat zijn per jaar 6,3 miljoen apotheekbereidingen (1,2). Apotheekbereidingen maken het mogelijk zorg op maat te leveren aan specifieke patiënten in specifieke gevallen waarbij men voor de behandeling met geneesmiddelen niet uitkomt met geregistreerde, verpakte geneesmiddelen. Het gemaakte preparaat behoort van een goede, constante kwaliteit te zijn. Wettelijke eisen en de kwaliteitsnormen van de beroepsgroep zijn van toepassing.

De bereidende apotheken in Nederland zijn te onderscheiden in drie groepen:

1. De apotheken die alleen voor eigen patiënten/cliënten bereiden;
2. De apotheken die binnen een beperkte groep van apotheken (bijvoorbeeld twee tot vier samenwerkende apotheken in één regio) zich concentreren op de eigen bereiding, maar er niet naar streven om deze bereidingen commercieel bij een groter aantal apotheken aan de man te brengen;
3. De “grootschalig” bereidende apotheken, die deze activiteit ook door middel van reclame-uitingen aan andere apotheken kenbaar maken (zogenaamde “Grote Bereiders”).

In opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft het RIVM onderzoek gedaan naar de kwaliteit van apotheekbereidingen van grootschalig bereidende apotheken in Nederland. Hiertoe heeft IGZ monsters genomen bij een zestal “Grote Bereiders” en, ter vergelijking, bij twee grote apotheken die uitsluitend bereiden voor aflevering aan hun eigen patiënten. Deze laatste twee apotheken hebben door hun omvang ook eigen bereidingen op een grotere schaal dan een gemiddelde apotheek.

De monsters zijn onderzocht op farmaceutische kwaliteit maar ook is beoordeeld of het etiket en het chargebereidingsvoorschrift (CBV) voldoen aan de wetgeving en veldnormen. Daarnaast is verkennend onderzoek gedaan naar de farmacotherapeutische waarde van de bereide producten.

De plaats van “Grote Bereiders” binnen de farmaceutische zorgverlening en de eisen waaraan deze bereidingen zouden moeten voldoen is bediscussieerd.

2. Status apotheekbereidingen

Eén van de uitgangspunten van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) is dat in Nederland slechts geregistreerde, dat wil zeggen door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) goedgekeurde, geneesmiddelen worden afgeleverd. Voor apothekers is, in artikel 3, lid 6 van de WOG, op dit uitgangspunt een uitzondering geformuleerd voor die geneesmiddelen die door apothekers “in hun apotheek zijn bereid en door hen uitsluitend worden afgeleverd aan personen die deze geneesmiddelen voor eigen gebruik of ter uitoefening van de geneeskunst aanwenden”(3).

Deze uitzondering maakt het mogelijk zorg op maat te leveren aan specifieke patiënten in specifieke gevallen waarbij voor de farmacotherapeutische behandeling men niet uitkomt met geregistreerde geneesmiddelen. Dergelijke apotheekbereidingen worden ad hoc bereid voor een specifieke patiënt of kunnen als voorraadbereiding bereid worden. Deze voorraad mag alleen gebruikt worden voor aflevering vanuit de bereidende apotheek. Indien één van de bestanddelen of de toedieningsweg (parenteraal) een Uitsluitend Recept (UR) verplichting met zich meebrengt, dan mag de aflevering van zo'n eigen bereiding slechts plaatsvinden op basis van een geldig voorgeschreven recept (Regeling UR geneesmiddelen, artikel 2) op naam van de patiënt (3).

Wettelijke eisen

De apotheker is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de apotheekbereiding.

Hij dient zich hierbij te houden aan de wettelijke eisen ten aanzien van de inrichting van de apotheek, de apotheekbereidingen en de aflevering en etikettering zoals opgenomen in de WOG en haar uitvoeringsbesluiten zoals:

- Besluit uitoefening artseneijbereidkunst (BUA)
- Besluit vergiften in apotheken en ziekenhuizen
- Regeling UR- geneesmiddelen
- Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken) (REFPA)

Het laatste besluit dateert uit 1991 en is opgesteld om nadere kwaliteitseisen te stellen aan in apotheken bereide geneesmiddelen. Dit naar aanleiding van de constatering indertijd dat de kwaliteit van in apotheken bereide geneesmiddelen onder de maat was en de hieraan gestelde eisen onvoldoende waren (4).

Daarnaast is de Europese Farmacopee (5) van kracht, zowel voor de gebruikte grondstoffen als voor de bereide farmaceutische producten.

Normen beroepsgroep

Naast deze wettelijke eisen zijn ook de kwaliteitsnormen van de beroepsgroep van toepassing. Deze zijn vastgelegd in de Nederlandse Apotheeknorm (NAN) en zijn door het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) uitgewerkt in diverse richtlijnen en werkinstructies (6,7). Eén van die instructies is de procedure “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding” (zie Bijlage 2) waarin onder andere aangegeven wordt welke criteria gehanteerd dienen te worden bij de keuze om een apotheekbereiding uit te voeren. Het eerste aspect hierbij is de beoordeling van de therapeutische waarde. Daarnaast dienen ook samenstelling, en ARBO- en milieuaspecten door de apotheker beoordeeld te worden.

Het WINAp onderhoudt ook het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA)(8). Dit handboek bevat voorschriften van gestandaardiseerde apotheekbereidingen waarvan de samenstelling en de therapeutische waarde beoordeeld zijn door het WINAp. Naast de

bereidingsvoorschriften zijn van deze bereidingen ook analysevoorschriften, bewaar- en etiketteerinstructies en geneesmiddelinformatiefolders beschikbaar.

Een apotheker mag geen geneesmiddelen bereiden om deze door te verkopen aan andere apotheken. Hiervoor is een specifieke vergunning vereist en dient het geneesmiddel eerst geregistreerd te worden door het CBG. Voor dergelijke door een vergunninghouder bereide geneesmiddelen geldt het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten. Voorwaarde voor het verkrijgen van een fabrikantenvergunning is het toepassen van Good Manufacturing Practice (GMP). Deze GMP betreft een wettelijke verplichting en wordt beoordeeld door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Naast beoordeling van de balans werkzaamheid / veiligheid wordt de ontwerp- en productiekwaliteit van het geneesmiddel in een dossier vastgelegd en beoordeeld door het CBG.

De GMP-Z is een beroepsnorm die opgesteld is door de Nederlandse ziekenhuisapothekers en is van toepassing op bereidingen in de ziekenhuisapotheek en is afgeleid van de GMP. De GMP-Z is geen wettelijke verplichting. Bereidingen in ziekenhuisapotheken vinden over het algemeen plaats met een grotere batchgrootte dan de bereidingen in openbare apotheken.

Uitbesteden bereiding

Het is mogelijk de bereiding van een geneesmiddel over te dragen aan een andere apotheker, op voorwaarde dat ook het recept wordt overgedragen aan die andere apotheker. In wettelijke zin is de bereidende apotheker tevens de afleverende apotheker en daarmee eindverantwoordelijk voor de goede afhandeling van het recept. In de praktijk zal de apotheker die de bereiding heeft overgedragen meestal zelf de feitelijke aflevering verzorgen, inclusief de voorlichting en de medicatiebewaking. Dit alles is toegestaan indien hierover sluitende, schriftelijk vastgelegde afspraken zijn gemaakt (9).

Het is niet toegestaan om apotheekbereidingen in te kopen bij een andere apotheek zonder overdracht van het recept en de aflevering. Ook het niet op naam van een patiënt alvast in voorraad hebben van dergelijke bereidingen, is niet toegestaan. Het betreft in zulke gevallen het op voorraad hebben en verhandelen van niet-geregistreerde geneesmiddelen daar de ontheffing voor apotheekbereidingen dan niet geldt (WOG artikel 3).

Nieuwe geneesmiddelenwet

Op dit moment is een nieuwe geneesmiddelenwet in voorbereiding (10). Deze nieuwe geneesmiddelenwet, die in plaats komt van de WOG uit 1963 en al haar uitvoeringsbesluiten, regelt de productie, de toelating tot de markt en de distributie van geneesmiddelen. Het Ministerie van VWS wil met de nieuwe wet het aantal regels verminderen en vereenvoudigen en daarnaast ook de Europese regelgeving volgen. Bepalingen over de wijze waarop apothekers hun beroep moeten uitoefenen komen niet meer voor; dat is overgelaten aan de beroepsgroep zelf binnen de kaders van de Kwaliteitswet zorginstellingen en de Wet Beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG). De voorgestelde wet dient nog goedgekeurd te worden.

De uitzondering dat geneesmiddelen bereid mogen worden zonder vergunning door een apotheek ten behoeve van terhandstelling (Artikel 18, lid 5) blijft gehandhaafd in de nieuwe wet. Toegevoegd is dat dit "op kleine schaal" betreft. Dit is in overeenstemming met Artikelen 3 en 40 van de Europese richtlijn 2001/83/EG. In de Memorie van Toelichting van deze wet (10) van december 2003 wordt ten aanzien van dit punt ook verwezen naar Artikel 40 van die Europese richtlijn waarin staat dat de vergunning niet vereist is voor het bereiden indien deze verrichtingen uitsluitend voor verstrekking in het klein worden uitgevoerd door apothekers in een apotheek. In de Memorie van Toelichting wordt benadrukt

dat deze Europese richtlijn uitgaat van kleinschalige productie en dat bij voorraadbereiding ten behoeve van de apotheek, gelet op de kleinschaligheid van de oplage, het risico voor de volksgezondheid beperkt is. In de Nota van de minister van november 2004 naar aanleiding van het verslag van de vaste commissie van de Tweede Kamer van mei 2004 stelt de minister dat officinale bereidingen (“enige voorraad bereiden zonder recept ten behoeve van de latere terhandstelling aan hun patiënten op recept”) toegestaan is en dat de IGZ onder andere op basis van de productieschaalgrootte en de omvang van de klandizie van de apotheek kan beoordelen of sprake is van feitelijke fabrieksmatige bereiding. Aangegeven wordt dat de schaalgrootte een belangrijk toetsingsaspect voor de IGZ is.

3. Methoden

Het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM heeft onderzoek gedaan naar de kwaliteit van apotheekbereidingen van grootschalig bereidende apotheken in Nederland. Hiertoe heeft IGZ monsters genomen bij een zestal “Grote Bereiders” en ter vergelijking bij twee grote apotheken die uitsluitend bereiden ten behoeve van aflevering aan hun eigen patiënten. Deze laatste twee apotheken hebben door hun omvang ook eigen bereidingen op een grotere schaal dan een gemiddelde apotheek. De farmaceutische kwaliteit van de monsters is onderzocht, maar ook de kwaliteit van de etikettering, verpakking en het chargebereidingsvoorschrift is beoordeeld. Daarnaast is verkennend onderzoek gedaan naar de farmacotherapeutische waarde van de bereide producten.

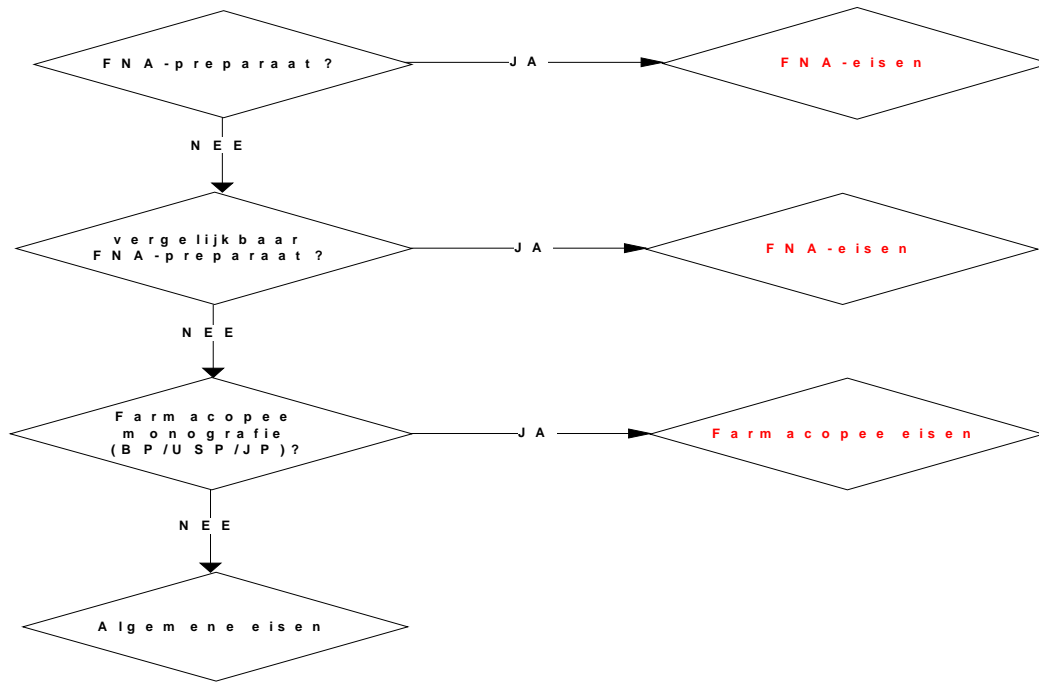
3.1 Monstername

Alle monsters zijn bij apotheken genomen en aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM, afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. De monsters betroffen vrijgegeven producten. Vrijgeven is het controleren van bereide producten door een apotheker waarna deze, indien akkoord bevonden, gewaarmerkt worden om aan patiënten afgeleverd te mogen worden. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed naar de firma Bactimm te Nijmegen.

3.2 Parameters en toetscriteria

Farmaceutische kwaliteit producten

Voor het vaststellen van de eisen waaraan de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de bemonsterde producten dient te voldoen is de beslisboom zoals weergegeven in figuur 3.1 gehanteerd. Daarbij is uitsluitend gekeken of het bemonsterde product in het FNA of de betreffende farmacopee staat beschreven, ongeacht of de fabrikant dat specifiek heeft geclaimd of niet.



Figuur 3.1 Beslisboom eisen chemisch-farmaceutische kwaliteit

Daarnaast zijn ook de algemene producteisen zoals vastgelegd in Ph.Eur.-monografieën en LNA-procedures toegepast.

Verpakking / etikettering

Op het moment van aflevering van een geregistreerd geneesmiddel op recept moet het voorwerp waarin het geneesmiddel wordt afgeleverd een etiket bevatten met daarop (BUA art. 27):

1. De naam van de apotheker
2. De naam van de persoon voor wie het geneesmiddel is bestemd, of een aanduiding van deze persoon in code
3. Het gebruik
4. De datum van aflevering
5. Het etiket moet van ongekleurd papier zijn. Bij toediening anders dan dat het geneesmiddel de maag via de mond en slokdarm bereikt moet er een blauwe strook met de woorden “niet om in te nemen” of de wijze van toediening worden vermeld, zodanig dat dit niet kan worden misverstaan (Beschikking etikettering geneesmiddelen op recept art. 1)

De eisen waaraan een apotheekbereiding moet voldoen worden onder andere gesteld in de Regeling Eisen Farmaceutische Preparaten Apotheken (REFPA). Voor het etiket wordt daarin geëist dat de hoeveelheid van een in dat preparaat aanwezig werkzaam bestanddeel, berekend als chemisch zuivere substantie, wordt vermeld (REFPA, art. 2). Daarnaast moet het product voldoen aan eisen die worden gesteld in de Europese Farmacopee (Ph. Eur.), de BP, de USP, of de Japanse Farmacopee (REFPA, art. 1), waarin aanvullende eisen kunnen staan voor de tekst op het etiket. De Ph. Eur. eist bijvoorbeeld bij oogdruppels dat de hoeveelheid van het conserveermiddel wordt vermeld. Formeel gelden deze eisen van het REFPA alleen voor het etiket bij aflevering aan de patiënt.

In de apotheek bereide producten dienen geëtiketteerd te worden. Afhankelijk van het feit of het product gereed is om af te leveren aan de patiënt of als voorraadbereiding aanwezig is worden er verschillende eisen aan het etiket gesteld (11). Een en ander staat ook beschreven in LNA-procedure P02-3.

1. Patiëntetiket:

- a. De wettelijk gestelde eisen (BUA art. 27)
- b. De naam van het geneesmiddel op een zodanig manier dat de samenstelling vastligt (inclusief de eisen gesteld in het REFPA)
- c. De houdbaarheidstermijn en de bewaarcondities, indien dit van belang is

2. Vorraadetiket:

- a. De naam van het preparaat plus een aanduiding waarmee de samenstelling vastligt
- b. Het chargenummer
- c. Eventueel:
 - i. De uiterste afleverdatum en/of houdbaarheid
 - ii. De bewaarcondities

De eisen die gesteld worden aan het etiket hangen dus af van welke regels er worden gehanteerd: de wettelijke eisen (REFPA) of de beroepsnorm (NAN). Bij de laatste maakt ook het moment van controle uit. Indien het product gereedstaat voor aflevering aan de patiënt, of is afgeleverd aan de patiënt, zal er een patiëntetiket aanwezig moeten zijn. Op elk ander moment moet het product als voorraadbereiding worden beschouwd en moet het dus zijn voorzien van een voorraadetiket.

Binnen dit onderzoek is voor elk etiket beoordeeld of de volgende informatie aanwezig is:

- Een declaratie van het werkzame bestanddeel, waarbij het gehalte is berekend als zuivere stof, en – indien van toepassing - een vermelding van het verwerkte conserveermiddel
- De houdbaarheidstermijn en de bewaarcondities (eventueel inclusief na openen)
- De naam van het geneesmiddel
- Het chargenummer

Formeel hoeft het conserveermiddel niet expliciet vermeld te worden op een voorraadetiket daar deze eis voorkomt uit de Ph. Eur.-eisen op basis van verwijzing uit het REFPA besluit dat echter alleen geldig is voor farmaceutische producten bij aflevering. Als op het voorraadetiket de samenstelling slechts met een codering aangegeven is, staat het conserveermiddel niet op dat voorraadetiket vermeld. Voor een goede uitvoering van deze eis voor het patiëntetiket is het wenselijk dat het conserveermiddel ook altijd op het voorraadetiket vermeld staat.

Daarnaast is gecheckt of de bereidingsplaats (naam van de apotheek, “de bereider”, die het product heeft bereid) is vastgelegd op het etiket. De monsters zijn niet specifiek opgevraagd als gericht op aflevering aan de patiënt. Indien een product bereid wordt in een apotheek maar nog niet geëtiketteerd wordt ter aflevering op recept aan een patiënt krijgt het een voorraadetiket. Voor dit etiket is het niet wettelijk vereist dat de naam van de apotheek hierop vermeld staat. Indien een apotheek echter ook bereidt voor andere apotheken dan lijkt vermelding van de naam van de bereidende apotheek op het voorraadetiket toch noodzakelijke informatie die aanwezig hoort te zijn, bijvoorbeeld in het geval van klachten.

Chargebereidingsvoorschriften

Chargebereidingsvoorschriften (CBV) dienen door de apotheker te worden bijgehouden voor door hem (of in opdracht) bereide geneesmiddelen, anders dan op recept (BUA art. 20, lid 2) of op schriftelijk verzoek van arts, tandarts of een verloskundige ten behoeve van de uitoefening van hun praktijk, of op verzoek van een instelling van wetenschap of onderzoek voor het verrichten van onderzoeken (BUA, art. 26b, lid 4).

Op het CBV worden de volgende zaken aangetekend (BUA: art. 20 lid 2, 3 en 4):

1. De voor de bereiding gebruikte hoeveelheden werkzame bestanddelen en hulpstoffen
2. Het verkregen aantal eenheden en een nummer ter kenmerking daarvan (chargenummer)
3. De wijze van bereiding
4. Als voor de bereiding gebruik wordt gemaakt van een vergift of opiumwetartikel of verwrijving daarvan:
 - a. De met de bereiding verbandhoudende berekeningen
 - b. De paraaf voor akkoordbevinding van de berekening van de apotheker
 - c. De paraaf voor akkoordbevinding van een tweede assistente die de controle heeft uitgevoerd wanneer de weging door een apothekersassistente is uitgevoerd
 - d. De paraaf van de bereider(s) (bij het chargenummer) nadat de bereiding is voltooid

De apotheker is verplicht om de uitslag van een onderzocht geneesmiddel aan te tekenen in een in de apotheek aanwezig register (BUA art. 20, lid 1).

Aan de bereidingen door een fabrikant worden veel meer eisen gesteld (Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten). Zij zijn verplicht hun producten te registreren bij het CBG. De eisen gesteld aan fabrikanten zijn niet van toepassing op bereidingen van apothekers in een apotheek. (WOG art. 3, lid 4 en 6).

Binnen de beroepsgroep zijn er richtlijnen opgesteld voor bereidingen: GMP-Z en NAN-richtlijn Bereidingen (12,6). De GMP-Z richtlijn is toegespitst op de grotere charges die in een ziekenhuis worden bereid en is een afgeleide van GMP zoals in de farmaceutische industrie gebruikelijk is. De NAN richtlijn is vooral bedoeld voor kleinschalige bereidingen in de (openbare) apotheek. Net zo min als specifieke wetgeving zijn er ook geen specifieke richtlijnen voor "Grote Bereiders".

Zowel binnen de GMP-Z als de NAN is het gebruikelijk om bij de bereiding te werken met een chargebereidingsvoorschrift (CBV). De GMP-Z en de NAN stellen veelal dezelfde eisen aan een CBV. Bij de GMP-Z bestaat echter de verplichting om van gestandaardiseerde bereidingen een productdossier aan te leggen (farmacotherapeutische overwegingen, literatuur onderzoek, stabiliteitsonderzoek, validatie van analyse, bereidingswijze, patiëntinformatie, ARBO enzovoort) en wordt er verplicht gewerkt met een kwaliteitshandboek (eisen, processen, enzovoort). Ook de vrijgifte van zowel de grondstoffen als het gerede product is met GMP-Z gedocumenteerd (onder andere analyse uitslagen).

De CBV's voor bereidingen die aan de NAN voldoen zijn eenvoudig te maken met het programma Prototype (WINAp, op de cd "KombiROM", Den Haag) (7). Binnen dat programma zijn naast eigen CBV's ook volledig uitgewerkte CBV's te vinden van alle FNA producten.

Indien “Grote Bereiders” gezien worden als bereidende apotheken dan dienen slechts de richtlijnen van de NAN toegepast te worden. Daar is bij dit onderzoek dan ook van uitgegaan. Wel is gekeken in welke mate ook aan de GMP-Z is voldaan.

In Tabel 3.1 is een overzicht gegeven van de onderwerpen die vermeld dienen te worden op een CBV volgens de huidige wetgeving (BUA) en de beroepsrichtlijnen van NAN en GMP-Z.

De tabel is opgesteld naar analogie van de checklist, zoals weergegeven in de GMP-Z procedure P02-7 (12) die is opgesteld door de commissie Bereiding van de NVZA.

Binnen dit onderzoek zijn alle bereidingsprotocollen beoordeeld volgens de in Tabel 3.1 genoemde specificaties; volgens de huidige BUA-wetgeving en beide richtlijnen (NAN en GMP-Z). Bij de beoordeling is er vanuit gegaan dat alle protocollen betrekking hebben op producten die volledig gereed zijn en vrijgegeven zijn als voorraadbereiding.

Tabel 3.1 Overzicht CBV-eisen

Aspect	Wet	NAN	GMP-Z
Naam van de apotheek		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Naam product	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sterkte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Toedieningswijze			<input checked="" type="checkbox"/>
Filenaam			<input checked="" type="checkbox"/>
Datum laatste wijziging, versienummer		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Status (concept, geldig/geautoriseerd, vervallen)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Opsteller, autorisator		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Datum voorschrift/bereiding	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bronverwijzing		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aanwezigheid Productdossier			<input checked="" type="checkbox"/>
(Bereik in) chargegrootte waarvoor het voorschrift is gevalideerd		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Verpakking		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bewaartermijn (ongeopend/na openen)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bewaaromstandigheden		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Opbrengst theoretisch		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Chargenummer (alleen bij voorraadbereiding)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Controle ruimtes en apparatuur			<input checked="" type="checkbox"/>
(Zo nodig) steriliseren van apparatuur / utensiliën / emballage		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
(Zo nodig) ontvangen materiaal van derden			<input checked="" type="checkbox"/>
(Zo nodig) treffen van ARBO-maatregelen		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
(Zo nodig) conditioneren van apparatuur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lijst van grondstoffen, halffabrikaten en hulpstoffen zodanig dat de kwaliteit daarvan vastligt. En vermelden van de te gebruiken hoeveelheden inclusief (zo nodig) omrekening, factoriseren	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vastleggen van uniek labnummer / chargenummer van grondstof, halffabrikaat en hulpstof. Mag ook worden vastgelegd in het weegrapport met behulp van een weegstelsel		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lijst met emballagematerialen en aantallen		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vastleggen unieke labnummer /chargenummer van emballage. Mag ook worden vastgelegd in het weegrapport met behulp van een weegstelsel			<input checked="" type="checkbox"/>
Beschrijving van wegen en etiketteren van de weegcontainer / transportverpakking			<input checked="" type="checkbox"/>
Registratie van gebruikte middelen			<input checked="" type="checkbox"/>
Uitgevoerde controles en parafen (wegen, klaarzetten)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Afwijkingen en toelichtingen hierbij			<input checked="" type="checkbox"/>
Verwijzing naar procedures, werk- en bedieningsvoorschriften			<input checked="" type="checkbox"/>
Specificatie van ruimten en apparatuur, utensiliën			<input checked="" type="checkbox"/>
Controle op vrijgifte van ruimte en apparatuur			<input checked="" type="checkbox"/>
Stapsgewijze bereidingsvoorschrift (incl. zonodig sterilisatievoorschrift), verpakingsvoorschrift	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
In-procescontroles (eisen, resultaten, beoordeling en verantwoording)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Te verwachten opbrengst		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Werkelijke opbrengst, uitval, reden	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Etikettering (en verantwoording) juiste etiketten, aantal, tekst			<input checked="" type="checkbox"/>
Proefdruk etiket en paraaf voor akkoord		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vernietigen overgebleven etiketten			<input checked="" type="checkbox"/>
Naam en/of paraaf van de bereider(s)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Analyse, monsternamen, onderzoek	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Quarantaine/vrijgifte paraaf productie apotheeker		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Quarantaine/vrijgifte paraaf lab-apotheeker			<input checked="" type="checkbox"/>

4. Resultaten

De resultaten zijn weergegeven in Tabellen 4.1 t/m 4.10.

Een gedetailleerde beschrijving van de resultaten per productgroep is opgenomen in Bijlage 1.

Tabel 4.1 Bemonsterde xylometazoline producten

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Xylometazolineneusdruppels 0,025% FNA Batchgrootte 500 x 10 ml	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet
Xylometazolineneusdruppels 0,025% Batchgrootte 10.000 x 10 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed
Xylometazolineneusdruppels 0,025% FNA Batchgrootte 1000 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet
Xylometazoline HCl 0,025% neusdruppels Batchgrootte 2926 x 10 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet
Xylometazoline 0,025% spray Batchgrootte 100 x 10 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet

Tabel 4.2 Bemonsterd lithiumcarbonaat product

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Lithiumcarbonaat 200 mg capsules Batchgrootte 1000 x 100 capsules	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed

Tabel 4.3 Bemonsterde melatonine producten

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Melatonine 25 mg capsules Batchgrootte 150 x 100 capsules	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
Melatonine 5 mg capsules Batchgrootte 265 x 100 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
Melatonine 5 mg capsules 600 capsules	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed

Tabel 4.4 Bemonsterd thalidomide product

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Thalidomide 50 mg capsules Batchgrootte 500 capsules	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet

Tabel 4.5 Bemonsterde depropine product

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Deptropine 0,1 mg/ml drank Batchgrootte 500 x 100 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed

Tabel 4.6 *Bemonsterde atropinesulfaat producten*

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Atropine-oogdruppels 0,5% FNA Batchgrootte 50 x 10 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet
Atropine-oogdruppels 0,5% FNA Batchgrootte 20 x 10 ml	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet
Atropine-oogdruppels 0,5% FNA Batchgrootte 20 x 10 ml	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
Atropinesulfaatoogdruppels 0,5% Batchgrootte 200 x 10 ml	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet
Atropinesulfaat 0,25 mg tabletten Batchgrootte 3000 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
Atropinesulfaat 0,25 mg tabletten Batchgrootte 50.000 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet

Tabel 4.7 *Bemonsterde paracetamol / codeïne producten*

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
ParaCod 1000 mg/30 mg zepillen Batchgrootte 600 x 30 zepillen	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed
Paracet-codeïne supp 1000-30 mg Batchgrootte 600 x 30 zepillen	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet

Tabel 4.8 *Bemonsterde ergotamine / coffeïne / cyclizine producten*

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Ergocoffeïnezepillen 0,5 mg / 50 mg Batchgrootte 100 zepillen	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet
Ergocoffeïne capsules 1/100 Batchgrootte 1000 capsules	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet
ErCyCof-zepillen 1/50/100 Batchgrootte 5000 zepillen	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet
Ergocoffeïnezepillen 1 mg / 100 mg FNA Batchgrootte 100 zepillen	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet

Tabel 4.9 *Bemonsterde locale steroid producten*

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
HTT 5/0,05/0,1% in lanette II crème* Batchgrootte 3000 g	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet
Triamcinolon 0,1% vaselinecetomacrogol crème Batchgrootte 5500 x 30 g	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed
Triamcinolon 0,1% in lanette zelf Batchgrootte 1000 g	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet
HTT 5/0,05/0,1% crème* Batchgrootte 22.000 g	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed	Voldeed niet

HTT betreft hydrochinon / triamcinolon acetonide / tretinoïne

Tabel 4.10 Bemonsterde orale steroid producten

Product	Farmaceutische kwaliteit	Verpakking Etikettering	Wettelijke eisen CBV	NAN-eisen CBV
Prednisolon 2,5 mg tabletten Batchgrootte 200 x 500 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
DHEA 30 mg capsules Batchgrootte 60.000 capsules	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet
7-oxo-DHEA 50 mg tabletten Batchgrootte 40.000 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed
Prednisolon 2 mg tabletten Batchgrootte 60.000 tabletten	Voldeed	Voldeed	Voldeed	Voldeed niet
Ethinylestradiol 5 mg tabletten Batchgrootte 40.000 tabletten	Voldeed	Voldeed niet	Voldeed niet	Voldeed niet

4.1 Apotheekbereidingen

Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de onderzochte eigen bereide producten voldeed aan de eisen.

Van de 32 onderzochte producten voldeden slechts twee producten niet aan de gestelde eisen. Het betroffen de Lithiumcarbonaat capsules en Ergotaminecoffeïnezetpillen.

Volgens het Besluit REFPA dienen farmaceutische preparaten die in een apotheek bereid worden te voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of, indien daarin niet beschreven, aan de voorschriften van een farmacopee van een van de lidstaten van de Europese Gemeenschappen, dan wel bij gebreke daarvan aan de voorschriften van de farmacopee van de Verenigde Staten (USP) of van de farmacopee van Japan.

Lithiumcarbonaatcapsules staan niet beschreven in enige Europese farmacopee, maar wel in de USP. Als eis wordt gesteld dat niet minder dan 80% van de op het etiket gedeclareerde hoeveelheid lithiumcarbonaat opgelost is binnen 30 minuten, getest met de beschreven methode. Het onderzochte product voldeed niet aan die eis voor de oplosbaarheid. Na 30 minuten was slechts 6,7 % opgelost.

Ergocoffeïne zetpillen 0,5 mg/50 mg dienen 50 mg coffeïne te bevatten. Het onderzochte product bevatte slecht 88,0 % hiervan. Wellicht is voor de bereiding coffeïnemonohydraat gebruikt in plaats van coffeïne wat het verschil zou kunnen verklaren. Bewijs hiervoor is niet gevonden.

Aan de kwaliteit van één van de hydrochinon, tretinoïne, triamcinolon 5 / 0,05 / 0,1 % crème (HTT crème / monster 7582) wordt getwijfeld, maar aangezien ook enkele onduidelijkheden bestaan ten aanzien van de correcte praktische uitvoering van de analyse, kan hierover geen harde uitspraak gedaan worden. De substantie is lichtgevoelig en ontleedt daarom snel. In het FNA voorschrift tretinoïne crème staan twee methoden beschreven. Indien bepaald met methode G2 (HPLC methode) dan is het gehalte slechts 89,1%. Bij gebruik van de andere FNA methode (UV) zou het gehalte echter wel voldoen. Niet bekend is of dat verschil bepaald wordt door de uitvoering van het onderzoek of door de kwaliteit van het onderzochte product.

Bovengenoemde drie producten zijn van verschillende bereiders. Op basis van het geringe aantal preparaten met onvoldoende farmaceutische kwaliteit is geen uitspraak te doen over eventuele verschillen in kwaliteit van de onderzochte bereiders.

4.2 Beoordeling verpakking / etikettering

Uit de beoordeling van de informatie op de etiketten bleek dat de etikettering vaak niet volledig is.

Het conserveermiddel was vaak niet vermeld bij oogdruppels, neusdruppels, neusspray en drank. Volgens de Ph. Eur.-monografieën voor betreffende toedieningsvormen moet het conserveermiddel op het patiëntetiket vermeld worden. Formeel is dat voor een voorraadetiket niet verplicht. Als op het voorraadetiket de samenstelling slechts met een codering aangegeven is, staat het conserveermiddel niet op dat voorraadetiket vermeld. Voor een goede uitvoering van deze eis voor het patiëntetiket is het wenselijk dat het conserveermiddel ook altijd op het voorraadetiket vermeld staat.

Van veel preparaten was geen houdbaarheid na aanbreken opgenomen. Dit betroffen zetpillen, capsules, oogdruppels, neusdruppels en neusspray. Blijkbaar gaat men er voor zetpillen en capsules vanuit dat de houdbaarheid niet wijzigt door het aanbreken van de verpakking. Over het algemeen is dat ook het geval. Volgens LNA-procedures S08-1 (capsules) en S09-1 (zetpillen) is een dergelijke vermelding echter wel vereist. Voor oogdruppels, neusdruppels, neussprays en zalven en crèmes in tubes gaat men er waarschijnlijk vanuit dat deze in de apotheek niet aangebroken worden, maar pas bij de patiënt, en dat de houdbaarheid na aanbreken bij aflevering aan de patiënt op het etiket vermeld wordt. Volgens LNA-procedures S03-1 (neusdruppels), S04-1 (oogdruppels) en S02-1, S02-2 en S02-9 (zalven en crèmes) dient deze houdbaarheid na aanbreken ook op het voorraadetiket vermeld te worden (7).

Blijkbaar zijn deze eisen van de Ph. Eur. toedieningsvorm monografieën, het REFPA en de LNA-procedures onvoldoende bekend bij de bereidende apotheken.

In één geval is een foute vermelding van de vervaldatum op het etiket aangetroffen. Deze vervaldatum kwam niet overeen met de op basis van de bereidingsdatum en de op het CBV vermelde houdbaarheid berekende vervaldatum.

Er was geen duidelijk verschil tussen de “Grote Bereiders” en de twee referentie apotheken.

4.3 Beoordeling chargebereidingsvoorschriften

In Figuur 4.1 is per bereider in taartdiagrammen weergegeven in welke mate de chargebereidingsvoorschriften voldeden aan respectievelijk de wettelijke eisen en de NAN. Hoewel de bereidende apotheken niet verplicht zijn om aan de GMP-Z te voldoen is per bereider ook weergegeven in welke mate men hieraan voldeed wat betreft de CBVs. In Tabel 4.11 zijn de onderdelen weergegeven die wat betreft de CBVs non-conformiteit met de NAN veroorzaken.

Wettelijke eisen en NAN

Opvallend is dat veel CBVs onvolledig ingevuld waren. Voor een groot aantal CBVs was dat de enige oorzaak waarom niet aan de wettelijke eisen en de NAN voldaan werd.

Er was variatie binnen de groep van bereiders. Er waren twee bereiders waarbij dit probleem in zijn geheel niet speelde. Er waren ook een aantal bereiders waarin dit bijna in een kwart van de onderzochte onderdelen speelde.

Tabel 4.11 *Items die non-conformiteit met NAN veroorzaken*

NAN item	Aantal CBVs	Aantal bereiders
CBV onvolledig ingevuld	18	7
Apotheeknaam ontbreekt op CBV	5	3
Status van CBV niet in orde	8	5
Proefdruk etiket en paraaf voor akkoord niet in orde	1	1
Lijst met emballagematerialen en aantallen niet in orde	1	1
Vermelding bewaaromstandigheden tijdens bereiding niet in orde	2	1
Totaal aantal dat niet voldoet aan NAN	20	7
Totaal aantal onderzocht	32	8

Zeven van de acht apotheken voldeden niet aan de NAN. In drie gevallen werd dat louter veroorzaakt door onvolledig invullen van het CBV. Er was geen duidelijk verschil tussen de “Grote Bereiders” en de twee referentie apotheken.

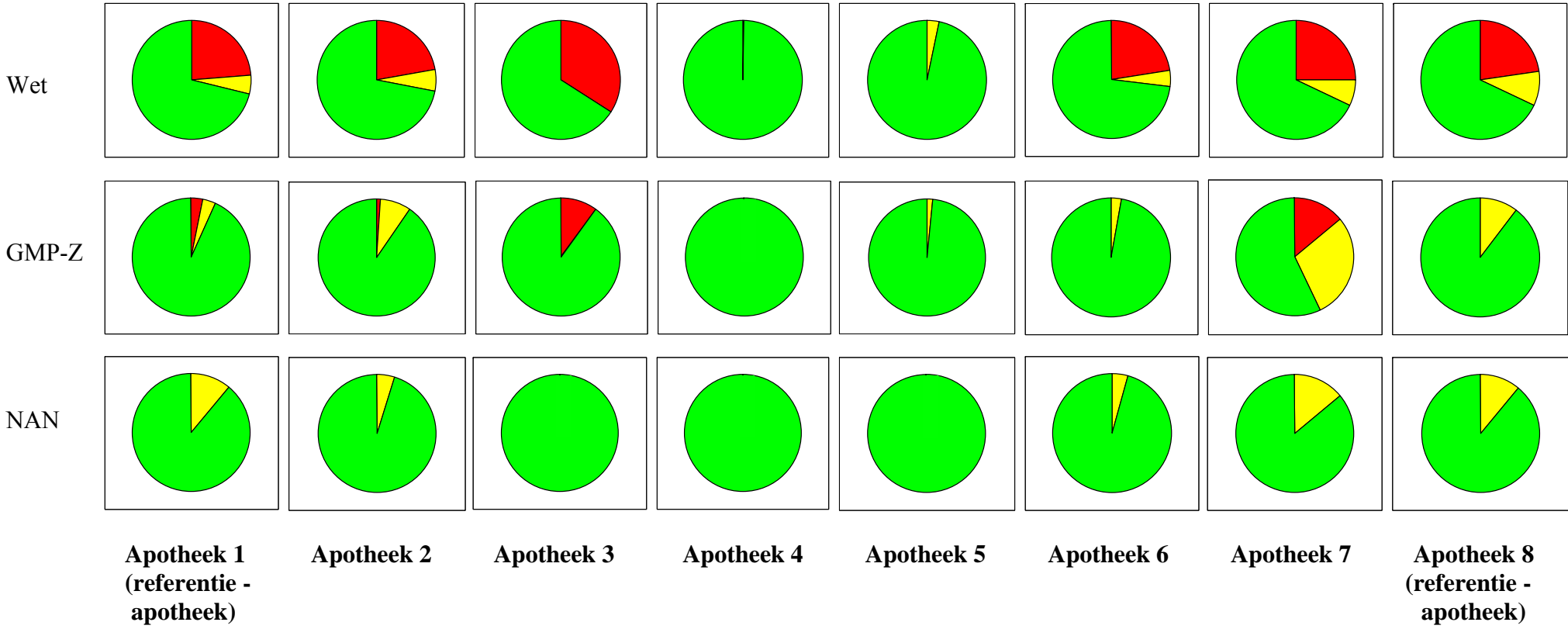
GMP-Z

Twee van de acht onderzochte bereiders voldeden aan de onderzochte GMP-Z-eisen indien de protocollen volledig ingevuld zouden zijn. Dit betroffen beide “Grote Bereiders” en niet de referentieapotheken.

Bij de overige bereiders voldeed ongeveer een kwart van de onderzochte onderdelen niet aan de GMP-Z.

Status van het chargebereidingsvoorschrift

Opmerkelijk is dat van acht van de 32 CBVs de status van het CBV onduidelijk was. De status van een CBV omvat of een CBV wel of niet akkoord bevonden is om toegepast te worden als voorschrift bij de uitvoering van een bereiding. Bij één CBV was de status niet vermeld en bij zeven was de status niet bekrachtigd met een paraaf van de autorisator. Dit betekent dat 25% van de onderzochte bereidingen uitgevoerd zijn zonder dat bekend was of het bereidingsvoorschrift door de verantwoordelijke apotheker akkoord bevonden was. Dat is een ernstige tekortkoming.



Figuur 4.1 Mate waarin chargebereidingsvoorschriften voldoen aan diverse eisen

GROEN aspect in CBV opgenomen en ingevuld
 GEEL aspect in CBV opgenomen, echter niet ingevuld
 ROOD aspect niet in CBV opgenomen

5. Ratio van de apotheekbereiding

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de farmaceutische rationaliteit van de bemonsterde producten, waarbij naast farmacotherapeutische en bereidingstechnische aspecten ook de ratio voor het uitbesteden van de bereiding naar een externe “Grote Bereider” is betrokken.

Om tot een oordeel te komen is gebruik gemaakt van de bestaande “LNA-procedure P01-1”: “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding” (zie Bijlage 2). Dit is een door het LNA opgestelde richtlijn aan de hand waarvan een apotheker een beslissing tot wel of niet zelf bereiden van een aangeboden recept neemt. De richtlijnen van het LNA worden algemeen beschouwd als de beroepsstandaard voor apothekers.

Aan de hand van deze procedure is een tabel opgesteld waarin de relevante aspecten per monster zijn weergegeven (zie Bijlage 3). De resultaten worden in onderstaande tekst per product toegelicht.

De 32 monsters zijn onder te verdelen in 21 verschillende producten. Deze worden kort besproken.

5.2 Resultaten per product

1. Atropine-oogdruppels 0,5 %

Atropine 0,5% oogdruppels zijn farmacotherapeutisch rationeel en staan beschreven als FNA preparaat. Er is geen geregistreerd handelspreparaat beschikbaar. Voor de bereiding van oogdruppels zijn faciliteiten nodig waarin steriel gewerkt kan worden. Deze zijn niet in elke apotheek beschikbaar. Dus het ligt in dergelijke gevallen voor de hand deze bereiding uit te besteden aan een grote bereider. Nadeel van uitbesteden kan zijn dat de patiënt er minimaal een dag op moet wachten.

2. Xylometazolineneusdruppels/ -spray 0,025%

Dit product is opgenomen in het FNA en derhalve rationeel. Er is geen geregistreerd handelspreparaat beschikbaar. Er zijn twee alternatieve gestandaardiseerde bereidingsvoorschriften beschikbaar. Een *ad hoc* verdunning van het handelspreparaat (0,050 %) met fysiologisch zoutoplossing (volgens commentaar in het FNA) en een volledig FNA-bereidingsvoorschrift. Het verschil tussen beide bereidingen betreft met name de houdbaarheid: het FNA-product heeft een uiterste afleverdatum 2 jaar na bereiden terwijl de verdunning slechts twee weken na bereiden houdbaar is.

3. HTT crème 5/0,05/0,01% (hydrochinon, tretinoïne, triamcinolon)

Dit preparaat is farmacotherapeutisch niet rationeel samengesteld. Er is geen geregistreerd handelspreparaat beschikbaar. Hydrochinon-tretinoïne crème en Triamcinoloncrème zijn beide FNA-preparaten; Triamcinoloncrème is als geregistreerd handelsproduct verkrijgbaar. Acht de voorschrijver combinatie met triamcinolon toch gewenst, dan kan de patiënt de twee gescheiden preparaten (met enkele uren tussenpauze) aanbrengen.

4. Paracetamol/codeïne zepillen 1000/30 mg

Dit preparaat is opgenomen in het FNA en derhalve rationeel. Er is geen geregistreerd handelspreparaat beschikbaar. Technisch zijn er geen bezwaren voor bereiding per apotheek, toch zullen individuele apotheken om verschillende redenen (zie discussie en conclusies) deze bereiding willen uitbesteden.

5. Lithiumcarbonaatcapsules 200 mg

De dosering is farmacotherapeutisch rationeel. In het FNA zijn vier sterkten capsules opgenomen: 100 mg, 150 mg, 225 mg en 300 mg. De bereiding van dit product wijkt echter af van de FNA bereiding. Capsules kunnen in de slokdarm blijven steken en daar schade aanrichten. Er zijn geregistreerde tabletten verkrijgbaar in de dosering 200 mg. Als toch een capsule gewenst is, kan de FNA-capsule van 100 mg uitkomst bieden (twee tegelijk). Lithiumcarbonaat smaakt slecht; het is daarom af te raden om de capsules voor gebruik te openen. Er is een drank beschikbaar voor mensen met slikproblemen. Lithiumcarbonaat is een voor de voortplanting schadelijke stof (lijst SZW); bereiding dient plaats te vinden in een veiligheidswerkbank of isolator. Deze is niet in elke apotheek beschikbaar; dit kan een reden vormen voor uitbesteden van de bereiding.

6. Prednisolontabletten 2,5 mg

De dosering is farmacotherapeutisch relevant. Er zijn echter tabletten van 5 mg in de handel die gedeeld kunnen worden. Eigen bereiding van deze sterkte is geen noodzaak. Daarnaast is een Prednisolondrank opgenomen in het FNA. De bereiding is derhalve niet rationeel.

7. Atropinesulfaatabletten 0,25 mg

Deze dosering is intramuraal in gebruik als premedicatie. Extramuraal is het onderzocht bij de ziekte van Parkinson om de speekselproductie te verminderen. Hiervoor werd echter gebruik gemaakt van sublinguale toediening van Atropinesulfaatdrank 0.1 mg/ml. De bereiding van deze drank is beschreven in een LNA-mededeling. De bereiding van tabletten lijkt daarom niet rationeel.

8. Triamcinolonacetonide 0,1% in vaselinecetomacrogolcrème

Toepassing van triamcinolonacetonide in een vetcrème is therapeutisch rationeel. Triamcinolonacetonide is een gestandaardiseerde toevoeging aan vaselinecetomacrogolcrème. De bereiding is zeer eenvoudig uit te voeren en er is derhalve geen noodzaak tot uitbesteding.

9. Deptropinedrank

Dit preparaat is niet meer opgenomen in het FNA; het wordt niet meer vermeld in de NHG-standaard en de richtlijnen voor kinderlongartsen. Gezien de bijwerkingen zijn er betere farmacotherapeutische alternatieven beschikbaar. De bereiding is niet rationeel. De apotheker dient met de voorschrijver te overleggen over een alternatief.

10. Melatoninetabletten 25 mg

Melatonine is voor geen enkele indicatie geregistreerd. In het Informatorium Medicamentorum worden op basis van een aantal kleinschalige onderzoeken mogelijke indicaties en doseringen gegeven. De adviesdosering loopt uiteen van 0,5 mg tot 5 mg per dag. Er is geen indicatie bekend waarbij een dosering van 25 mg nodig is. In het Farmacotherapeutisch Kompas (www.cvzkompassen.nl/fk dd. 20 september 2005) staat melatonine vermeld als een niet-rationele apotheekbereiding. De bereiding is niet rationeel.

11. DHEA capsules 30 mg

DHEA (=dehydro-epiandrosteron, ook wel prasteron genoemd) is voor geen enkele indicatie geregistreerd. Het wordt wel als voedingsupplement gebruikt bij ouderdomsverschijnselen. DHEA is in klinisch onderzoek bij systemische lupus erythematodes, bij HIV-geïnfekteerden en aids. Daarnaast is het in klinisch onderzoek als weesgeneesmiddel bij bijnierschorsinsufficiëntie. De dosering van 30 mg is van toepassing op het gebruik als voedingsupplement of bij bijnierschorsinsufficiëntie. In het Farmacotherapeutisch Kompas (www.cvzkompassen.nl/fk dd. 20 september 2005) staat DHEA vermeld als een niet-rationele apotheekbereiding. Vooralnog zijn deze toepassingen niet rationeel.

12. Melatoninetabletten 5 mg

Melatonine is voor geen enkele indicatie geregistreerd. In het Informatorium Medicamentorum worden op basis van een aantal kleinschalige onderzoeken mogelijke indicaties en doseringen gegeven. De sterkte 5 mg wordt gebruikt bij Delayed sleep phase syndrome, jetlag en inslaapstoornissen. In het Farmacotherapeutisch Kompas (www.cvzkompassen.nl/fk dd. 20 september 2005) staat melatonine vermeld als een niet-rationele apotheekbereiding. De bereiding is niet rationeel.

13. Melatoninecapsules 5 mg

Melatonine is voor geen enkele indicatie geregistreerd. In het Informatorium Medicamentorum worden op basis van een aantal kleinschalige onderzoeken mogelijke indicaties en doseringen gegeven. De sterkte 5 mg wordt gebruikt bij Delayed sleep phase syndrome, jetlag en inslaapstoornissen. In het Farmacotherapeutisch Kompas (www.cvzkompassen.nl/fk dd. 20 september 2005) staat melatonine vermeld als een niet-rationele apotheekbereiding. De bereiding is niet rationeel.

14. 7-oxo-DHEA tabletten 50 mg

7-oxo-DHEA is een metaboliet van DHEA (zie boven). Deze stof is voor geen enkele indicatie geregistreerd. De bereiding is niet rationeel.

15. Triamcinolonacetonide 0,1 % in lanettezalf

Er is geen gestandaardiseerde bereiding van triamcinolonacetonide in lanettezalf. Er zijn verschillende gestandaardiseerde preparaten opgenomen in het FNA die in plaats van dit preparaat toegepast kunnen worden (toevoegingen van triamcinolonacetonide aan cetomacrogolcrème, vetcrème of zalf). Deze bereiding kan uitgevoerd worden als de voorschrijver vast wil houden aan de lanettezalf als basis, aangezien er geen sprake is van onverenigbaarheid met deze zalf. De bereiding is rationeel.

16. Ergocoffeïnezetpillen 1/100 mg

Hoewel ergotamine niet meer opgenomen is in de herziene NHG-standaard, kunnen patiënten die dit middel al gebruiken, dit blijven doen. De bereiding is daarom nog wel farmacotherapeutisch rationeel (FNA) maar niet als handelspreparaat verkrijgbaar. Bereiding kan in de apotheek plaatsvinden.

17. Thalidomidecapsules 50 mg

Er zijn indicaties waarbij de toepassing van thalidomide als farmacotherapeutisch rationeel kan worden beschouwd terwijl een geregistreerd product vooralnog niet beschikbaar is. Maar, gelet op de aard van de stof (voor de voortplanting schadelijk), kan deze bereiding niet in de apotheek plaats vinden. Uitbesteding van de bereiding aan een andere apotheek die wel de juiste voorzorgsmaatregelen kan hanteren is een rationele optie. Adequate voorlichting aan

de patiënt en medicatiebewaking zijn echter ook belangrijk aspecten voor deze stof die meegewogen dienen te worden bij het besluit tot uitbesteding van de bereiding. Een handelspreparaat is wel beschikbaar op artsenverklaring. Dit product is echter aanzienlijk duurder dan de eigen bereiding en wordt niet vergoed in het kader van de Regeling Farmaceutische Hulp en vergoeding is afhankelijk van de welwillendheid van de zorgverzekeraar. De problematiek rond thalidomide is uitgebreid bediscussieerd in het Pharmaceutisch Weekblad (zie geraadpleegde bronnen bij hoofdstuk 5).

18. Prednisolontabletten 2 mg

Deze dosering is farmacotherapeutisch relevant. Er is een gestandaardiseerde Prednisolondrank beschikbaar (FNA); bereiding van een tablet lijkt daarom niet rationeel. Een drank is eenvoudiger te bereiden.

19. Ethinylestradioltabletten 5 mg

Deze tabletten werden voorheen toegepast als morning-after pil. De gebruikte dosering ethinylestradiol is zeer belastend, er zijn inmiddels betere farmacotherapeutische alternatieven beschikbaar. De bereiding is niet rationeel. De apotheker dient met de voorschrijver te overleggen over het alternatief.

20. Ercycoff-zetpillen 1/50/100 mg

Cyclizine is niet meer opgenomen in de NHG standaard als anti-emeticum. Er zijn voldoende farmacotherapeutische alternatieven. Voor dit middel is geen plaats.

Hoewel ergotamine niet meer opgenomen is in de herziene NHG standaard, kunnen patiënten die dit middel al gebruiken, dit blijven doen. De bereiding van Ergocoffeïnezetpillen (zonder cyclizine) is daarom nog wel farmacotherapeutisch rationeel (FNA) maar niet als handelspreparaat verkrijgbaar. Bereiding van die zetpillen kan in de apotheek plaatsvinden.

21. Ergocoff-capsules 1/100 mg

Hoewel ergotamine niet meer opgenomen is in de herziene NHG standaard, kunnen patiënten die dit middel al gebruiken, dit blijven doen. De bereiding is daarom nog wel farmacotherapeutisch rationeel (PW / FNA) maar niet als handelspreparaat verkrijgbaar. Bereiding kan in de apotheek plaatsvinden aan de hand van het vervallen FNA voorschrift.

5.3 Discussie

De beoordeling is uitgevoerd alsof er een recept voor de betreffende preparaten ingediend werd bij de openbare apotheek. De beoordeling valt uiteen in drie stappen:

1. Farmacotherapeutische rationaliteit
2. Rationaliteit van de bereiding
3. Rationaliteit van uitbesteden van de bereiding

Wanneer een preparaat als farmacotherapeutisch *niet*-relevant wordt beoordeeld (stap 1), wordt geadviseerd de bereiding niet uit te voeren. Dit betekent dat de stappen 2 en 3 dan vervallen.

In onderstaande tabel zijn de bevindingen nog eens samengevat.

Tabel 5.1 *Rationaliteit van de onderzochte producten*

	Farmacotherapeutisch rationeel	Farmacotherapeutisch niet-rationeel
Handelspreparaat beschikbaar	5, 6	3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19
Zelf bereiden of uitbesteden	1, 2, 4, 8, 15, 16, 18, 20, 21	
Bereiding verplicht uitbesteden	17	

Farmacotherapie

De farmacotherapeutische rationaliteit is beoordeeld op de manier die in de openbare apotheek gebruikelijk is, dat wil zeggen aan de hand van bestaande handboeken, andere gebruikelijke bronnen en de LNA-helpdesk (zie geraadpleegde bronnen). Individuele wetenschappelijke publicaties zijn niet meegenomen. Bij een negatieve beoordeling door de apotheker, zal in de praktijk altijd contact opgenomen moeten worden met de voorschrijvende arts. Op basis van de onderbouwing van de arts, bijvoorbeeld aan de hand van wetenschappelijke publicaties, kan de apotheker besluiten om toch tot bereiding of uitbesteding over te gaan. Dat onderdeel van de besluitvorming hebben wij in onze evaluatie niet kunnen onderzoeken.

Uit Tabel 5.1 blijkt dat 9 van de 21 producten strikt genomen niet bereid hadden hoeven worden, omdat ze farmacotherapeutisch niet rationeel zijn. Hoewel ons de achtergrond van de voorgelegde preparaten niet bekend is, omdat overleg met de voorschrijver binnen dit onderzoek onmogelijk was, lijkt een striktere hantering van de LNA-procedure P01-1 gewenst.

Bereiding

De alternatieven voor bereiding zijn ook bekeken. Twee van de 21 producten kunnen vervangen worden door een geregistreerd handelspreparaat. Daarnaast bleken voor een aantal van de rationele producten gestandaardiseerde alternatieven beschikbaar. Dit betreft de nummers 5, 8, 15, 18. Standaardiseren heeft als voordeel dat de kwaliteit van het product beter kan worden geborgd.

Ook in dit opzicht lijkt een striktere hantering van de LNA-procedure P01-1 dus gewenst.

Uitbesteding

Een openbare apotheek kan verschillende redenen hebben om te kiezen voor uitbesteden of zelf bereiden van een preparaat (13). In de tabel worden ARBO- en milieuaspecten, beschikbaarheid bereidingsfaciliteiten en de tijd die nodig is voor de bereiding besproken. Daarnaast vallen te noemen: personele bezetting, het kostenaspect, en andere prioriteiten zoals de farmaceutische patiëntenzorg.

Het is tegenwoordig apotheken toegestaan om geen bereidingsfaciliteiten te hebben; deze niet-bereidende apotheken zijn dus genoodzaakt bereidingen uit te besteden.

In sommige gevallen is bereiding van een preparaat niet uitvoerbaar in de apotheek vanwege de aard van de te verwerken stof. Dit geldt bijvoorbeeld voor thalidomide. Uitbesteding ligt dan voor de hand.

5.4 Samenvatting en conclusie

De beoordeling is uitgevoerd alsof er een recept voor de betreffende preparaten ingediend werd bij de openbare apotheek. Per product is gekeken naar farmacotherapeutische en farmaceutisch-technische rationaliteit. In de praktijk kan zowel farmacotherapeutische als

farmaceutisch-technische twijfel een reden zijn om te overleggen met de voorschrijver. De beperking bij de beoordeling van de preparaten was, dat overleg in dit geval niet mogelijk was. Ten slotte zijn een aantal aspecten besproken die van invloed kunnen zijn op de beslissing een bereiding al dan niet uit te besteden.

IGZ heeft steekproefsgewijs monsters genomen die onder te verdelen zijn in 21 verschillende producten. Hoewel ons de achtergrond van de voorgelegde preparaten niet bekend is en deze steekproef misschien niet representatief is voor het totaal aan uitbestede bereidingen, lijkt een striktere hantering van de LNA-procedure P01-1 gewenst. Aan de hand van deze procedure is vastgesteld dat 11 van de 21 producten strikt genomen niet bereid hadden hoeven worden, omdat ze farmacotherapeutisch niet rationeel (9/21) zijn of omdat er een handelspreparaat beschikbaar is (2/21) (zie Tabel 5.1).

Wat betreft de noodzaak tot uitbesteden van bereidingen is een algemene conclusie niet goed mogelijk. Dit is afhankelijk van de omstandigheden in de apotheken en van de gestelde prioriteiten.

Geraadpleegde bronnen bij beoordeling ratio van de bereiding

- Farmacotherapeutisch Kompas (www.cvzkompassen.nl/fk)
- Kombirom WINAp / ID/farma BV Maarssen, oktober 2005
 - o Informatorium Medicamentorum, 2005
 - o Formularium der Nederlandse Apothekers, 2005
 - o LNA-mededelingen
- NHG-standaarden (www.henw.nl)
- Website College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): www.cbg-meb.nl
- Micromedex
- WINAp, geneesmiddeleninformatiecentrum (GIC), Den Haag
- WINAp, LNA-helpdesk, Den Haag
- Website ministerie van sociale zaken en werkgelegenheid (SZW): www.szw.nl
- Koopmann, M.; Neef, C.; Als de vloed tot wanhoop drijft. Medicamenteuze behandeling van hypersalivatie, een literatuuroverzicht, Pharmaceutisch Weekblad 2004; 139 (27/28): 942-945
- Duyvendak, M. et al., Het probleem van de farmacotherapeutische onderbouwing. Apotheekbereidingen van parenteralia, Pharmaceutisch Weekblad 2003; 138 (20): 708-712
- Bouwman Y. Thalidomide: over bezorgdheid. Pharm Weekbl 2004;139(2): 34-5.
- Vries M. de, Tan H. Thalidomide: over bezorgdheid. Tegengestelde inzichten. Pharm Weekbl 2004;139(16):538.
- Bouwman Y. Thalidomide: over bezorgdheid. Nu echt bezorgd. Pharm Weekbl 2004;139(17):571.

6. Discussie

Farmaceutische kwaliteit

Over het algemeen kan worden geconcludeerd dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de onderzochte eigen bereide producten voldeed aan de eisen.

Van de 32 onderzochte producten voldeden slechts twee producten niet aan de gestelde eisen. Het betroffen de Lithiumcarbonaatcapsules en de Ergocoffeïnezetpillen.

Voor het product Lithiumcarbonaatcapsules wordt in de USP geëist dat niet minder dan 80% van de hoeveelheid lithiumcarbonaat binnen 30 minuten is opgelost. Het onderzochte product voldeed niet aan die eis voor de oplosbaarheid. Na 30 minuten was slechts 6,7 % opgelost. Het product is bereid afwijkend van het FNA voorschrift voor Lithiumcarbonaatcapsules. Het bevat andere hulpstoffen.

Indien dit product ter registratie bij de bevoegde autoriteiten zou zijn aangeboden dan zou dit product op werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit zijn beoordeeld. Indien dit een volledige aanvraag zou betreffen zou klinisch onderzoek zijn gedaan met patiënten. Indien het een generieke aanvraag zou betreffen zou bioequivalentie met een geregistreerd product zijn aangetoond en als het een bibliografische aanvraag zou betreffen zou op basis van literatuur en/of onderzoek deze werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit zijn beoordeeld.

Voor dit product heeft dit alles niet plaatsgevonden. De biobeschikbaarheid is niet onderzocht dus de gevolgen van het niet voldoen aan de dissolutietest zijn niet bekend. Maar op basis van de dissolutieresultaten kan de uitwisselbaarheid met andere lithiumcarbonaatproducten met directe afgifte ernstig betwijfeld worden.

Lithiumcarbonaatcapsules die bereid worden volgens het FNA voldoen wel aan deze dissolutie eis (8). Indien een patiënt afwisselend FNA capsules of capsules van de betreffende “Grote Bereider” afgeleverd zou krijgen dan zou dat zijn lithiumbloedconcentratie verstoren met mogelijk grote consequenties voor de gezondheid van de patiënt. Lithium is een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte. Variaties in de bloedspiegel geven derhalve sneller aanleiding tot bijwerkingen en vergiftigingsverschijnselen (te hoge bloedconcentratie) en onwerkzaamheid (te lage bloedconcentratie). Gezien de ernst van de met lithium behandelde aandoeningen (manie, bipolaire stoornissen) en de ernst van de vergiftigingsverschijnselen is dit zeer ongewenst (14).

Binnen de beroepsgroep van apotheken bestaat consensus dat voor de bereiding van niet-geregistreerde producten in een apotheek de LNA-procedure “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding”(LNA-procedure P01-1) van kracht is. Voor lithiumcarbonaat oraal met directe afgifte is een tabletvorm als geregistreerd product beschikbaar. Volgens deze richtlijn gaat de voorkeur naar de aflevering van een beschikbaar handelspreparaat. Indien dit voor de patiënt niet geschikt is en uitgeweken moet worden naar capsules of drank dan is een FNA preparaat beschikbaar. In de eerder genoemde LNA-procedure staat duidelijk vermeld dat indien landelijk of lokaal een gestandaardiseerde samenstelling en bereidingsvoorschrift bestaat deze aangehouden dient te worden. De bereider van het product heeft derhalve deze in de beroepsgroep als norm gehanteerde procedure niet gevolgd.

Bij bestudering van deze procedure valt op dat er geen verwijzing is naar de eisen zoals die gesteld zijn in het REFPA voor het geval dat van een preparaat geen landelijk of lokaal gestandaardiseerde samenstelling en bereidingsvoorschrift beschikbaar is en de bereider zelf

de formulering van het preparaat moet doen. Een verwijzing dat het preparaat dient te voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of bij gebreke daarvan aan de voorschriften van een farmacopee van een der lidstaten van de Europese Gemeenschap, dan wel bij gebreke daarvan aan de voorschriften van de farmacopee van de Verenigde Staten (USP) of van de farmacopee van Japan zou ter verduidelijking opgenomen moeten worden in de procedure. Beschreven kan worden dat de Europese Farmacopee algemene monografieën voor toedieningsvormen bevat en in de BP en USP ook eisen opgenomen zijn voor een groot aantal farmaceutische producten en dat hieraan voldaan dient te worden. Een verwijzing naar het REFPA is wel aanwezig in de NAN-richtlijn Bereiding (6).

Van één preparaat viel het gehalte coffeïne net buiten de 90-110% range. Wellicht dat het gebruik van coffeïmonohydraat in plaats van coffeïne als grondstof de oorzaak is. Het lagere gehalte zal geen noemenswaardige klinische consequenties hebben.

Etikettering

Ook uit de beoordeling van de etiketten bleek dat de eisen van de toedieningsvorm monografieën van de Europese Farmacopee en het Besluit REFPA schijnbaar onvoldoende bekend zijn. Ook bleek dat de eisen zoals die gesteld zijn in de diverse LNA-procedures ten aanzien van toedieningsvormen slecht gevolgd worden.

De eisen in het REFPA besluit over etiketteren van in apotheken bereide farmaceutische preparaten gelden formeel slechts bij aflevering. Dit zou gezien het toenemende aantal uit bestede bereidingen ook moeten gelden voor voorraadbereidingen. In de nieuwe Geneesmiddelenwet is in artikel 62 een voorziening opgenomen dat krachtens een algemene maatregel van bestuur nadere regels gesteld kunnen worden terzake van de etikettering van geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid. Bij voorkeur dient hierbij ook geregeld te worden welke eisen gesteld worden aan etiketten van voorraadbereidingen.

Er was geen duidelijk verschil tussen de “Grote Bereiders” en de twee referentie apotheken.

Chargebereidingsvoorschriften (CBVs)

Opvallend is dat veel CBVs onvolledig ingevuld waren. De monsters betroffen vrijgegeven charges van producten en derhalve dient eveneens gecontroleerd te zijn of de CBVs volledig ingevuld te zijn. Ogenschijnlijk is zowel de discipline van invullen als de controle erop onder de maat. Bij een aantal bereiders speelde dit bijna in een kwart van de onderzochte onderdelen.

Opmerkelijk is dat van acht van de 32 CBVs de status van het CBV onduidelijk was. Bij één CBV was de status niet vermeld en bij zeven was de status niet bekrachtigd met een paraaf van de autorisator. Dit betekent dat 25% van de onderzochte bereidingen uitgevoerd zijn zonder dat bekend was of het bereidingsvoorschrift correct is. Dat is een ernstige tekortkoming.

Farmacotherapeutische ratio

IGZ heeft monsters genomen die onder te verdelen zijn in 21 verschillende producten. Hoewel ons de achtergrond van de voorgelegde preparaten niet bekend is en deze steekproef misschien niet representatief is voor het totaal aan uitbestede bereidingen, lijkt hierbij een striktere hantering van de eerdergenoemde LNA-procedure P01-1 gewenst. Aan de hand van deze procedure is vastgesteld dat 11 van de 21 producten strikt genomen niet bereid hadden hoeven worden, omdat ze farmacotherapeutisch niet rationeel zijn (9 producten) of omdat er een handelspreparaat beschikbaar is (2 producten).

Wat betreft de noodzaak tot uitbesteden van bereidingen is een algemene conclusie niet goed mogelijk. Dit is onder andere afhankelijk van de omstandigheden van de apotheken.

Een openbare apotheek kan verschillende redenen hebben om te kiezen voor uitbesteden of zelf bereiden van een preparaat. ARBO- en milieuaspecten, beschikbaarheid bereidingsfaciliteiten en de tijd die nodig is voor de bereiding kunnen relevant zijn. Een toenemend aantal apotheken voert geen eigen bereidingen meer uit omdat het daarvoor niet ingericht is.

Variatie binnen onderzochte bereiders

In dit onderzoek zijn slechts 32 producten onderzocht. Het onderzoek moet daarom worden beschouwd als een serie puntmetingen daar slechts per product één eenheid, of in het geval van tabletten, capsules en zetpillen, slechts monsters van één charge zijn onderzocht. De resultaten dienen dan ook als het uitkomsten van verkennend onderzoek beschouwd te worden.

Op basis van het geringe aantal preparaten met onvoldoende farmaceutische kwaliteit (slechts twee) is geen uitspraak te doen over eventuele verschillen in kwaliteit tussen de onderzochte bereiders.

Wat betreft etikettering en chargebereidingsvoorschriften is geen onderscheid te maken tussen de “Grote Bereiders” en de referentieapotheken. Twee van de acht onderzochte bereiders zouden hebben voldaan aan de onderzochte GMP-Z-eisen indien de protocollen volledig ingevuld zouden zijn. Dit betroffen beide “Grote Bereiders” met bereiding op semi-industriële schaal.

Slechts vijf van de 32 onderzochte preparaten waren afkomstig van de twee referentieapotheken. Eén van deze producten wordt als niet-rationeel beschouwd. Van de 21 onderzochte producten van de drie “Grote Bereiders” met semi-industriële batches (zie hieronder) worden er 11 als niet rationeel beschouwd.

Schaalgrootte

De batchgroottes zijn bekend van de chargebereidingsvoorschriften. De frequentie waarmee deze batches geproduceerd worden is in het kader van dit onderzoek niet onderzocht. Op basis van de batchgroottes kan voorzichtig geconcludeerd worden dat drie van de onderzochte “Grote Bereiders” bereidingen doen op semi-industriële schaal. Batchgroottes van 40.000 tot 100.000 tabletten, 10.000 tot 60.000 capsules, 30 tot 100 liter neusdruppels, 22 tot 165 kg crème of zalf, 2 liter oogdruppels en 50 liter drank zijn aangetroffen bij deze drie “Grote Bereiders”.

Wet en beroepsnormen

Deze schaalgroottes zijn niet in de geest van de uitzondering die gemaakt is in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening betreffende eigen bereidingen in een apotheek. Deze uitzondering in de wet was bedoeld om zorg op maat, aan specifieke patiënten, mogelijk te maken, in specifieke gevallen waarbij men voor de farmacotherapeutische behandeling niet uitkomt met een geregistreerd geneesmiddel. Dergelijke bereidingen hoeven niet onder GMP condities uitgevoerd te worden, hetgeen past bij de te verwachte, beperkte schaalgrootte van dergelijke bereidingen op maat ter aflevering aan eigen patiënten. Indien een product van onvoldoende kwaliteit wordt afgeleverd treft dit slechts een kleine populatie. Gezien de meer omvangrijke schaalgrootte van drie “Grote Bereiders” dient overwogen te worden of deze bereiders zich geen verplichting tot GMP op dienen te leggen. Twee van de acht onderzochte bereiders voldeden aan de onderzochte GMP-Z-eisen indien de protocollen volledig ingevuld zouden zijn. Dit betroffen beide “Grote Bereiders” die op semi-industriële schaal bereiden en niet de referentieapotheken. GMP-Z lijkt derhalve goed mogelijk voor dergelijke bereiders.

Toch blijft er sprake van rechtsongelijkheid met fabrikanten van geregistreerde geneesmiddelen daar zij aan het strengere GMP regime dienen te voldoen.

De uitzondering in de wet was ook niet bedoeld om geneesmiddelen, waarvan een effect verondersteld wordt of ter discussie staat, buiten registratie om op grote schaal in de handel te brengen. Voor een aantal van de onderzochte preparaten lijkt hier echter wel sprake van. Voorbeelden hiervan zijn de 7-oxo-DHEA- en de DHEA-tabletten en de melatonine-preparaten. Ook hier is sprake van rechtsongelijkheid met vergunninghouders die geneesmiddelen door middel van registratie op de markt brengen en deze registratie dienen te onderhouden.

Een andere groep producten betreft farmaceutische producten die traditioneel in apotheken bereid worden op kleine schaal binnen de geest van de uitzondering van de wet. Vaak betreft dit preparaten waarvan ook gestandaardiseerde FNA preparaten beschikbaar zijn. Voorbeelden hiervan die in dit onderzoek zijn aangetroffen zijn de atropine 0,5% oogdruppels, de Xylometazoline 0,025% neusdruppels of -spray, de Paracetamolcodeïne zetpillen en de Ergotaminecoffeïncapsules en -zetpillen. Tegen bereiding van dergelijke preparaten is op zich geen bezwaar. Het beleid van het WINAp is om een product uit het FNA te schrappen indien een geregistreerd equivalent beschikbaar is. Van een aantal preparaten is echter de samenstelling nog opgenomen op verzoek van voorschrijvers zodat de samenstelling bekend blijft (15).

Bij de onderzochte producten waren ook een aantal producten dat wel rationeel is maar waarvoor alternatieven in de vorm van FNA preparaten of geregistreerde producten beschikbaar zijn. Indien een fabrikant deze producten in de handel wenst te brengen kunnen zij ter registratie aangeboden worden. Er is geen noodzaak om van de uitzondering in de wet gebruik te maken. Voorbeelden hiervan zijn de Lithiumcarbonaatcapsules 200 mg, de Prednisolontabletten van 2 en 2,5 mg, de Atropinetabletten, en de triamcinolonacetonide in vaselinecetomacrogolcrème of in lanettezalf.

Deptropinedrank en Ethinylestradioltabletten zijn obsoleete preparaten. Bereiding dient niet plaats te vinden, zeker niet op grote schaal. Ook andere niet-rationeel geachte producten, zoals HTT crème, dienen niet bereid te worden.

Thalidomidecapsules 50 mg nemen een bijzondere plaats in. Er zijn indicaties waarbij de toepassing van thalidomide als farmacotherapeutisch relevant kan worden beschouwd, maar in Nederland heeft registratie van een product nog niet plaatsgevonden en het is onduidelijk of dat op korte termijn wel plaats zal vinden. Bereiding van dit product valt binnen de geest van de uitzondering van de wet. Gezien de aard van de stof (voor de voortplanting schadelijk) dient een individuele apotheker een keus te maken tussen uitbesteden van de bereiding of afleveren van een handelspreparaat dat beschikbaar is op artsenverklaring.

Voordelen “Grote Bereiders”

De “Grote Bereiders” voorzien duidelijk in een behoefte. Het aantal niet-bereidende apotheken neemt de laatste jaren toe. Daarnaast neemt het zelf bereiden in veel apotheken nog maar een beperkte plaats in (1,2,13). Het is te verwachten dat de meest geschikte apparatuur en de gewenste routine in, met name specifieke, bereidingswerkzaamheden hierdoor wel eens onder druk kan komen te staan. Dat kan een reden tot uitbesteden zijn. Ook ARBO aspecten spelen een belangrijke rol. Voor sommige bereidingen dient nieuwe apparatuur aangeschaft te worden of dient personeel speciaal geschoold te worden. Gezien het huidige tariefstelsel, waarbij vergoeding van afleveringen van geneesmiddelen

slechts plaatsvindt op basis van inkoopkosten van de materialen en de standaard regelvergoeding, zal een apotheker steeds minder vaak geïnteresseerd zijn om te investeren in eigen bereidingen en deze liever uitbesteden tegen lagere kosten.

Grootschaligheid en routine leiden over het algemeen tot betere kwaliteit. Een vergelijking met apotheekbereidingen op kleine schaal is echter niet gedaan in dit onderzoek.

Naast het bereiden op grote schaal door een klein aantal “Grote Bereiders” vinden ook steeds meer initiatieven plaats waarbij een klein aantal apotheken de magistrale bereidingen gezamenlijk organiseren. Dit kan op verschillende manieren. Belangrijk is dat er goede afspraken op schrift vastgelegd worden en de bereidende apotheek aflevert op basis van een geldig recept. Recentelijk heeft het LNA ter ondersteuning van dergelijke initiatieven het “Stappenplan Samen Bereiden” opgesteld (16).

Dergelijke bereidingen zullen over het algemeen plaatsvinden op de gebruikelijke FNA-preparaten schaalgrootte. Bereiding en aflevering vinden plaats in de geest van, en conform de uitzondering die in de WOG gemaakt wordt voor apotheekbereidingen.

Beschouwing

Apotheken mogen voor elkaar bereiden indien afgeleverd wordt vanuit de bereidende apotheek op basis van het recept van de patiënt. De schaalgrootte die in het FNA gehanteerd wordt voor de diverse preparaten en productvormen dient daarbij gehanteerd te worden. Op de CBVs van FNA preparaten wordt standaard een minimale en een maximale batchgrootte aangegeven. Indien apotheken op semi-industriële schaal bereiden is het wenselijk om strengere eisen aan de productkwaliteit in brede zin te stellen (formulering, bereidingswijze en proces-validatie, stabiliteit, analyse en farmacotherapeutische ratio). Dit kan door bereidingen door apotheken op grotere schaal dan de gebruikelijke FNA schaalgrootte slechts toe te staan voor FNA preparaten, waarbij deze bereidingen uitgevoerd moet worden onder minimaal GMP-Z of GMP condities, dus inclusief productdossier en validatie op de beoogde schaalgrootte. Indien een vergelijkbaar product geregistreerd wordt door een vergunninghouder mag bereiding door een niet-vergunninghouder niet langer toegestaan worden. Het preparaat wordt als regel dan ook uit het FNA verwijderd.

Indien er een duidelijke behoefte bestaat aan de bereiding van een nieuw preparaat, vanwege nieuwe therapeutische inzichten waarvoor nog geen geregistreerd preparaat beschikbaar is, of vanwege het door een fabrikant, om bijvoorbeeld financiële redenen, van de markt halen van een farmacotherapeutisch belangrijk product, dan kan het WINAp hiervoor een nieuw FNA preparaat ontwikkelen conform de voor hen gebruikelijke werkwijze. Dat kan op initiatief van het WINAp maar zou bijvoorbeeld ook kunnen op verzoek van een “Grote Bereider” die dat product wenst te gaan bereiden.

Het ontwikkelen en kritisch evalueren van FNA preparaten wordt al jaren naar tevredenheid door het WINAp uitgevoerd. Naast farmaceutische kwaliteit is ook de farmacotherapeutisch ratio bepalend voor de ontwikkeling van FNA preparaten. Bij de beroepsgroep blijkt dat al geruime tijd in goede handen en er is daarom geen noodzaak om dat bij een overheidsinstelling onder te brengen. Toezicht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg volstaat hierin.

In de Europese Richtlijn 2001/83/EG en ook in het voorstel van de nieuwe geneesmiddelenwet staat dat apotheekbereidingen alleen op kleine schaal mogen plaatsvinden. Voor continuatie van het toestaan van apotheekbereidingen op semi-industriële schaal dient derhalve hiervoor een voorziening in of bij de nieuwe geneesmiddelenwet getroffen te worden. De hierboven besproken aspecten kunnen daarbij in ogenschouw worden genomen.

Het aanpakken van niet-rationele bereidingen door “Grote Bereiders” zou er toe moeten leiden dat dergelijke preparaten minder snel bereid en afgeleverd worden. Het kan zijn dat individuele apotheken toch besluiten om dergelijke bereidingen dan zelf te maken voor hun eigen patiënten. De apotheker dient hierbij de LNA-procedure P01-1: “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding” strikt toe te passen, en de farmacotherapeutische ratio kritisch te toetsen.

7. Conclusies en aanbevelingen

Conclusies

Uit het onderzoek wordt geconcludeerd dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de onderzochte eigen bereide producten over het algemeen goed voldeed aan de eisen. Twee van de 32 onderzochte preparaten voldeden niet. In één geval, Lithiumcarbonaatcapsules, betrof dat een ernstige afwijking met mogelijk ernstige klinische complicaties. Deze afwijking werd waarschijnlijk veroorzaakt doordat de fabrikant een ongeschikte samenstelling wat betreft hulpstoffen gebruikt.

Het tweede geval, Ergocoffeïnezetpillen, was klinisch niet noemenswaardig relevant. Hier betrof het waarschijnlijk een afwijking in de kwaliteit van het verwerkte coffeïne.

Op basis van het geringe aantal preparaten met onvoldoende farmaceutische kwaliteit is geen uitspraak te doen over eventuele verschillen in kwaliteit tussen de onderzochte bereiders.

Uit de beoordeling van de informatie op de etiketten bleek dat de etikettering vaak niet volledig is. Met name bleek dat de eisen van de toedieningsvorm monografieën van de Europese Farmacopee en het Besluit REFFPA schijnbaar onvoldoende bekend zijn. Ook bleek dat de eisen zoals die gesteld zijn in de diverse LNA-procedures ten aanzien van toedieningsvormen slecht gevolgd worden.

De eisen in het REFFPA besluit van in apotheken bereide farmaceutische preparaten gelden formeel slechts bij aflevering. Dit zou gezien het toenemende aantal uitbestede bereidingen ook moeten gelden voor voorraadbereidingen.

Ook ten aanzien van de etikettering was geen duidelijk verschil tussen de “Grote Bereiders” en de twee referentie apotheken.

Opvallend is dat veel CBVs onvolledig ingevuld waren. Ogenscheinlijk is zowel de discipline van invullen als de controle erop onder de maat. Bij een aantal bereiders speelt dit bijna in een kwart van de onderzochte onderdelen.

Opmerkelijk is dat in 8 van de 32 van de onderzochte producten de status van het CBV onduidelijk was. Dit betekent dat 25% van de onderzochte bereidingen uitgevoerd zijn zonder dat bekend is of het bereidingsvoorschrift correct was. Dat is een ernstige tekortkoming.

Hoewel ons de achtergrond van de voorgelegde preparaten niet bekend is en deze steekproef misschien niet representatief is voor het totaal aan uitbestede bereidingen, lijkt hierbij een striktere hantering van de LNA-procedure “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding” (LNA-procedure P01-1) gewenst. Aan de hand van deze procedure is vastgesteld dat 11 van de 21 producten strikt genomen niet bereid hadden hoeven worden, omdat ze farmacotherapeutisch niet rationeel zijn (9 producten) of omdat er een handelspreparaat beschikbaar is (2 producten). Voor sommige producten lijkt het erop dat de uitzondering in de wet misbruikt wordt om geneesmiddelen waarvan een effect verondersteld wordt, of ter discussie staat, buiten de registratie om op grote schaal in de handel te brengen.

Een verschil in kwaliteit tussen de “Grote Bereiders” en de referentieapotheken is niet gevonden, behoudens dat twee van de acht onderzochte bereiders ten aanzien van chargebereidingsvoorschriften zouden hebben voldaan aan de onderzochte GMP-Z-eisen indien de protocollen volledig ingevuld zouden zijn. Dit betroffen allebei “Grote Bereiders” met bereiding op semi-industriële schaal. Deze twee “Grote bereiders” zouden dus wat betreft de chargebereidingsvoorschriften prima aan de GMP-Z-eisen kunnen voldoen, als die geëist zouden worden.

Op basis van de batchgroottes van de onderzochte producten kan voorzichtig geconcludeerd worden dat drie van de onderzochte “Grote Bereiders” bereidingen doen op semi-industriële schaal. Afgevraagd kan worden of deze schaalgroottes wel passen bij de geest van de uitzondering die gemaakt is in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening betreffende eigen bereidingen in een apotheek. De uitzondering dat geneesmiddelen bereid mogen worden zonder vergunning door een apotheek ten behoeve van terhandstelling (Artikel 18, lid 5) blijft gehandhaafd in de nieuwe geneesmiddelenwet. In het huidige voorstel van de wet is toegevoegd dat dit “op kleine schaal” betreft. Dit in overeenstemming met Artikel 3 van de Europese richtlijn 2001/83/EG.

Gezien de schaalgrootte van drie “Grote Bereiders” dient overwogen te worden of deze bereiders geen verplichting tot GMP opgelegd dienen te krijgen.

Aanbevelingen

De “Grote Bereiders” voorzien duidelijk in een behoefte. Apotheken mogen voor elkaar bereiden indien afgeleverd wordt vanuit de bereidende apotheek op basis van het recept van de patiënt. Het aantal niet-bereidende apotheken neemt de laatste jaren toe en daarnaast neemt het zelf bereiden in veel apotheken nog maar een beperkte plaats in. Het is te verwachten dat de meest geschikte apparatuur en de gewenste routine in, met name specifieke, bereidingswerkzaamheden hierdoor wel eens onder druk kan komen te staan. Het ontwikkelen en kritisch evalueren van FNA preparaten wordt al jaren naar tevredenheid door het WINAp uitgevoerd. Naast farmaceutische kwaliteit is ook de farmacotherapeutische ratio bepalend voor de ontwikkeling van FNA preparaten. Bij de beroepsgroep blijkt dat al geruime tijd in goede handen en er is daarom geen noodzaak om dat bij een overheidsinstelling onder te brengen. Toezicht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg volstaat hierin.

Indien apotheken op semi-industriële schaal bereiden is het wenselijk om strengere eisen aan de productkwaliteit in brede zin te stellen (formulering, bereidingswijze en proces-validatie, stabiliteit, analyse en farmacotherapeutische ratio). Dit kan door bereidingen door apotheken op grotere schaal dan de gebruikelijke FNA schaalgrootte slechts toe te staan voor FNA preparaten, waarbij deze bereidingen uitgevoerd moet worden onder minimaal GMP-Z of GMP condities, dus inclusief productdossier en validatie op de beoogde schaalgrootte.

In de Europese Richtlijn 2001/83/EG en ook in het voorstel van de nieuwe geneesmiddelenwet staat dat apotheekbereidingen alleen op kleine schaal mogen plaatsvinden. Voor continuatie van het toestaan van apotheekbereidingen op semi-industriële schaal dient derhalve hiervoor een voorziening in of bij de nieuwe geneesmiddelenwet getroffen te worden. De hierboven besproken aspecten kunnen daarbij in ogenschouw worden genomen.

In de LNA-procedure P01-1 dienen verwijzingen naar het REFPA besluit en de algemene en productspecifieke Monografieën van de Europese Farmacopee, BP en USP opgenomen te worden.

Daarnaast dient het REFPA besluit bij voorkeur ook geldig te worden voor voorraadbereidingen. In de nieuwe Geneesmiddelenwet is in artikel 62 een voorziening opgenomen dat krachtens een algemene maatregel van bestuur nadere regels gesteld kunnen worden terzake van de etikettering van geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid. Bij voorkeur dient hierbij ook geregeld te worden welke eisen gesteld worden aan etiketten van voorraadbereidingen.

Literatuur

- 1 Volgens eigen recept bereid. Farmacie in cijfers. Pharm Weekbl 2005;140(38):1177.
- 2 Aantal apotheekbereidingen stabiliseert. Farmacie in cijfers. Pharm Weekbl 2002;137(137)38:1323.
- 3 Wet- en regelgeving. Overheid.nl.(www.wetten.overheid.nl. geraadpleegd 24-02-2005).
- 4 Kwaliteit van in openbare apotheken op voorraad bereide geneesmiddelen. RIGO. 29 april 1988.
- 5 European Pharmacopoeia 5th Edition 2005 (5.3). EDQM, Straatsburg
- 6 Nederlands Apotheeknorm (NAN). Den Haag, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2004.
- 7 KOMBI-ROM. WINAp / ID/farma BV, Maarssen, oktober 2005.
- 8 Formularium der Nederlandse Apothekers. KOMBI-ROM. ID/farma BV, Maarssen, Oktober 2005.
- 9 Brief Hoofdinspecteur voor de Farmacie en Medische Technologie aan (ziekenhuis)apothekers en apotheekhoudend geneeskundigen 4 februari 2002 (circulaire 2002-02-IGZ).
- 10 Officiële Publicaties van overheid. www.overheid.nl .Kamerstukken Eerste en Tweede Kamer. Publicatienummer 29359. Geraadpleegd 24-10-2005.
- 11 Bolhuis GK, Bouwman-Boer Y, Kadir F, Zuidema J. Recepteerkunde. 's Gravenhage: WINAp, 1999.
- 12 Good Manufacturing Practice Ziekenhuisfarmacie, Den Haag: NVZA/KNMP,1996. (www.nvza.nl).
- 13 Wijck F van. Wel of niet zelf bereiden. Pharm Weekbl 2005;140(21): 716-7.
- 14 Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen. Bijgewerkt tot 1 oktober 2005. (www.cvzkompassen.nl).
- 15 Bouwman-Boer Y. FNA preparaten met handelsequivalent sluipen uit. Pharm Weekbl 1999;134(40):1383.
- 16 Wijck F van. Flexibele bereiding. Pharm Weekbl 2005;140(24): 820-1.

Dankbetuiging

De auteurs danken de volgende personen voor hun bijdrage aan het tot stand komen van dit rapport:

Yolanda van Kooij en Wilfred Mijnheer, beiden werkzaam bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg,
Arjan Bulsink, Farmacie, Universiteit Utrecht, in maart 2005 werkzaam als stagiaire apotheker bij het RIVM-KCF, en
Peter van Aalst, Ahmed Ajaoud, Charles van Alphen, Frank Bakker, Leonore Blok, Marcel van Gemert, Wim de Graaf, Kik Groot, Karin Hartog, Henk Hogervorst, Roelina Hoving, Marlies Kubbinga, Ramon van Poppel, Chris Slijkhuis, Koos van der Steen, Johan Toren en Marjo Vredenburg, allen werkzaam bij RIVM-KCF.

Bijlage 1 Deelrapporten bereidingen

DEELRAPPORTAGE 1

Onderdeel Atropine sulfaat

Data

Bemonstering	:	september 2004
Uitvoering	:	december 2004
Deelrapportage	:	maart 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Atropinesulfaatoogdruppels en tabletten.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.1.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Tabel D.1.1 De bemonsterde producten

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7537	Oogdruppels	0,5%	<u>Atropine oogdruppels (0,5% FNA)</u> Batch nr. 13J04 Exp. Oktober 2006 Batchgrootte: 50 x 10 ml
7547	Oogdruppels	0,5%	<u>Atropine oogdruppels (0,5% FNA)</u> Batch nr. HPK: 424609 CH: 040809 – 004 VAD: 09-07-06/ Exp: 09-08-06 Batchgrootte: 20 x 10 ml
7576	Oogdruppels	0,5%	<u>Atropine – sulfaat oogdruppels (0,5%)</u> Batch nr. 14395/04F14010 Exp: 07-2006 DCBnr: 51071 Batchgrootte: 200 x 10 ml
7569	Oogdruppels	0,5%	<u>Atropine oogdruppels (0,5% FNA)</u> Batch nr. 230604 MH 03 Atrod5 PIF126 Barcode 3002 Exp.:HBT 230606 mgt patient 1 mnd Batch grootte: 20 x 10 ml
7551	Tabletten	0,25 mg	<u>Atropinesulfaat 0,25 mg tablet</u> Batch nr. 04 ^F 04/A Exp.: 05-2007 Batchgrootte: 3000 stuks.
7579	Tabletten	0,25 mg	<u>Atropinesulfaat 0,25 mg tablet</u> Batch nr. 13329/03J15024 Exp.: 09-2006 Batch grootte: 50.000 stuks

Onderzoeksprotocol

Het protocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.1.2a (oogdruppels) en D.1.2b (tabletten).

De atropine sulfaat oogdruppels (0,5%) betreffen een FNA-preparaat. De specificaties zijn derhalve gebaseerd op deze FNA-eisen. Tevens zijn de algemene FNA en Ph. Eur.-eisen voor oogdruppels, toegepast.

Aanvullend is de identiteit en het gehalte van het conserveermiddel benzalkoniumchloride bepaald.

Hiervoor is een in-house HPLC-methode gebruikt en de gehalte-eisen zijn gesteld op 80-120% conform registratie-eisen.

Tabel D.1.2a Onderzoeksprotocol Atropine sulfaatoogdruppels 0,5%

Testen	Methoden	Specificaties
<u>Karakteristiek</u> Uiterlijk van de oplossing a. Helderheid b. Kleur	Visueel (FNA oogdruppels versie 2/1298)	a. Helder, nagenoeg vrij van deeltjes b. Kleurloos (FNA april 2004, atropine-oogdruppels)
<u>Identificatie</u> Atropine Benzalkonium	DLC (FNA, juli 1997 versie 2.0) HPLC-DAD (BP 2004 atropine tablets) HPLC-DAD (KCF)	Alle positief t.o.v. een referentie standaard.
<u>pH</u>	pH-meter (KCF)	3,5-6,0 (FNA april 2004, atropine-oogdruppels)
<u>Maximaal volume</u>	Maatglaswerk (FNA, volumemeting)	Max. 10 ml (FNA april 2004, atropine-oogdruppels)
<u>Gehalte</u> Atropinesulfaat.1H ₂ O Benzalkoniumchloride	HPLC-DAD (BP 2004 atropine tablets) HPLC-DAD (KCF)	90-110% v/d decl. (REFPA art.3) 80-120% v/d decl. (KCF)
<u>Steriliteit</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.6.1	Steriel (Eur.Ph. 5 ^{de} editie §5.1.4, categorie 1)

REFPA = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken).

Tabel D.1.2b Onderzoeksprotocol Atropinesulfaattabletten 0,25 mg

Testen	Methoden	Specificaties
<u>Karakteristiek</u> Uiterlijk van de tablet a. Kleur b. Vorm c. Afmetingen d. Het gem.tabletgewicht	a. Visueel (KCF) b. Visueel (KCF) c. Schuifmaat (KCF) d. Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.5	(Informatie uit het bereidingsprotocol/analysecertificaat) 7551 7579 a. Wit - b. Rond, vlak facet rond convex, breukstreep + inscr D1 c. l=6 mm; dikte 2,7 – 3,1 mm l=7 mm d. 105-116 mg. 123 mg (theoretisch)
<u>Identificatie</u> Atropine	DLC (FNA, juli 1997 versie 2.0) HPLC-DAD (BP 2004 atropine tablets)	Alle positief t.o.v. een referentie standaard.
<u>Gehalte</u> Atropinesulfaat.1H ₂ O	HPLC-DAD (BP 2004 atropine tablets)	90-110 % v/d decl. (REFPA art.3)
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.6.12 en 2.6.13	- Max. 10 ³ /g bacteriën - Max. 10 ² /g schimmels - Afwezigheid van Escherichia coli (1 g) (Eur.Ph. 5 ^{de} editie §5.1.4, categorie 3a)
<u>Uniformiteit van het tabletgewicht</u> G: 80 mg < G < 250 mg	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.5	- Max. 2 v/d 20 tabletten, G > 7,5 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 1 v/d 20 tabletten, G > 15 % v/h gemiddelde afwijkt.
<u>Uniformiteit van het gehalte</u> Atropinesulfaat.1H ₂ O	HPLC-DAD (BP 2004 atropine tablets, uniformity of content)	85-115 % v/h gemiddelde voor alle 10 tabletten (Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.6)
<u>Uiteenvaltijd</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.1	? 15 min. (Eur.Ph. 5 ^{de} editie tablets 01/2005:0478).

REFPA = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken).

Atropinesulfaat 0,25 mg tabletten is geen FNA-preparaat. De tabletten staan wel beschreven in de BP 2004. Derhalve zijn de specificaties op de BP-monografie gebaseerd. Tevens zijn de algemene Ph. Eur.-eisen voor tabletten toegepast. De eisen ten aanzien van het uiterlijk zijn overgenomen uit het meegeleverde bereidingsprotocol/analysecertificaat.

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

De verpakking is beoordeeld aan de hand van de REFPA-eisen. Tevens is voor de oogdruppels de eis mbt het vermelden van het conserveermiddel conform de algemene Ph.Eur.-monografie van "Eye preparations" toegepast.

Tabel D.1.3 Beoordeling verpakking / etiket

Order	Soort	Etikettering op de verpakking					
		Bereider	Opgave conserveermiddel	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid/Bewaarconditie	Inhoud
7537	Plastic druppel flacon	Nee	Nee	Atropine 0,5%	13J04	08/2006 n.v. ¹	n.v.
7547	Bruine glazen flacon met druppelopzet	Nee	Nee	Atropine 0,5%	040809-004	09/08/2006 na openen: 1 mnd n.v.	10 ml
7569	Bruine glazen flacon met druppelopzet	Ja	Nee	Atropine 0,5%	230604mh03	23/06/2006 patient: 1 mnd 2-30°C	10 ml
7576	Bruine glazen flacon met druppelopzet	Ja	Nee	Atropine sulfaat 0,5%	14395/04F14010	07/2006 kamertemp.	10 ml
7551	Plastic pot	Ja	n.v.t.	Atropine sulfaat 0,25 mg	04E04/A	05/2007 n.v.	30 stuks
7579	Plastic pot	Ja	n.v.t.	Atropinesulfaat 0,25 mg	13329/03J15024	09/2006 kamertemp.	30 stuks

n.v. = niet vermeld

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen vermeld in REFPA. Bij de oogdruppels met ordernummer 7537 en 7576 ontbreekt de vermelding van de houdbaarheid na openen. Bij de oogdruppels met ordernummer 7537 en 7547 ontbreekt de bewaarconditie en is bovendien niet op het etiket aangegeven waar het preparaat bereid is. Op geen van de etiketten van de oogdruppel preparaten staat het conserveermiddel, benzalkoniumchloride, vermeld. Conform de algemene Ph. Eur. monografie "Eye preparations" had dit wel moeten.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Van alle producten is een bereidingsprotocol overgelegd. Analysecertificaten zijn alleen aangetroffen voor de ordernummers 7551, 7576 en 7579.

Het charge nummer vermeld op het bereidingsprotocol van ordernummer 7537 komt niet overeen met het chargenummer vermeld op het etiket.

Een inhoudelijke beoordeling van de bereidingsprotocollen volgt later.

Uiterlijk

Alle oogdruppels voldoen aan de eis: kleurloze, heldere (vrij van deeltjes) vloeistof. Ook het uiterlijk van de tabletten voldoet aan de eisen, zie Tabel D.1.4a en D.1.4b.

Tabel D.1.4a Uiterlijk Atropine tabletten (order 7551)

Uiterlijk	Specificatie	Resultaat	Analysecertificaat	Voldoet (Ja/Nee)
a. Kleur	a. Wit	Wit		Ja
b. Vorm	b. Rond, vlak facet	Ronde tablet		Ja
c. Afmetingen	c. l=6 mm dikte=2,7- 3,1	l= 6 mm dikte= 2,8 mm		Ja
d. Gem. tabletgewicht	d. 105-116 mg	111 mg	111 mg	Ja

Tabel D.1.4b Uiterlijk Atropine tabletten (order 7579)

Uiterlijk	Specificatie	Resultaat	Analysecertificaat	Voldoet (Ja/Nee)
a. Kleur	a. -	Wit		Inf.
b. Vorm	b. Mono-convex, breukstreep, inscriptie ■	Ronde convex tablet, inscriptie ■		Ja
c. Afmetingen	c. l=7 mm	7 mm (dikte 2.4 mm)		Ja (inf)
d. Gem. tabletgewicht	d. Theoretisch: 123 mg;	125 mg	124,4 mg	Ja

Inf. = Informatief

Atropine, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In alle producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van Atropine.

Gehalte

Het gehalte is bepaald conform het HPLC voorschrift van Atropine uit de BP monografie "Atropine tablets" Voor resultaten zie Tabel D.1.5.

Tabel D.1.5 Atropine gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7537	4,7 mg/ml	94	-	Ja
7547	4,8 mg/ml	96	-	Ja
7569	4,8 mg/ml	96	-	Ja
7576	5,0 mg/ml	100	100,9	Ja
7551	0,24 mg/tablet	96	104	Ja
7579	0,24 mg/tablet	97	99,9	Ja

- geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat

Voor alle producten voldoet het gehalte aan de gestelde eis.

Benzalkoniumchloride, Identiteit en Gehalte (oogdruppels)

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard

Alle vier de onderzochte oogdruppels zijn positief voor de aanwezigheid van benzalkoniumchloride.

Gehalte

Het gehalte benzalkoniumchloride is bepaald conform het in-house HPLC voorschrift.

Tabel D.1.6 Benzalkoniumchloride gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse Certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 80-120 % v/d gedecl. waarde
7537	0,099 mg/ml	99	-	Ja
7547	0,099 mg/ml	99	-	Ja
7569	0,091 mg/ml	90	-	Ja
7576	0,103 mg/ml	103	-	Ja

- geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat

Het gehalte conserveermiddel in de oogdruppels voldoet aan de gestelde eisen.

pH (oogdruppels)

Over het algemeen geldt dat de oogheelkundige preparaten bij voorkeur een pH van rond de 7,4 dienen te hebben, zodat de biologische beschikbaarheid van een farmacon optimaal bereikt wordt. Indien de pH te sterk afwijkt van de fysiologische omstandigheden wordt meer traanvocht geproduceerd en wordt de verblijftijd van het farmacon in het oog verkort.

Oplossingen met een pH lager dan 5,0 en boven de 8,5 worden door de patiënt als onaangenaam beschouwd. Echter ook de oplosbaarheid, werkzaamheid en stabiliteit van het farmacon spelen een rol bij de te stellen pH van het oogpreparaat.

In het FNA-voorschrift wordt een pH van 3,5 – 6,0 aanvaardbaar geacht voor Atropineoogdruppels (0,5%). Alle oogdruppels voldoen aan deze eis, zie Tabel D.1.7.

Tabel D.1.7 pH oogdruppels

Ordernr.	pH	Specificatie pH	pH vlgs Analysecertificaat	Voldoet (Ja/Nee)
7537	4,4	3,5 – 6,0	-	Ja
7547	4,3	3,5 – 6,0	-	Ja
7569	4,5	3,5 – 6,0	-	Ja
7576	4,3	3,5 – 6,0	-	Ja

- geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.1/12/13 en de eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. “Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations”

De oogdruppels dienen te voldoen aan categorie 1 (“sterile”) en de tabletten aan categorie 3 A (“preparations for oral and rectal administration”).

Alle onderzochte producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Uiteenvaltijd (tabletten)

De uiteenvaltijd van de tabletten dienen te voldoen aan de Ph.Eur. monografie “Tablets” (uncoated, 01/2005:0478)

Tabel D.1.8 Uiteenvaltijd

Ordernr.	Uiteenvaltijd Eis in min.	Uiteenvaltijd gevonden in min.	Analyse certificaat in min.	Voldoet Ja/Nee
7551	15	< 2	1.6	Ja
7579	15	< 2	-	Ja
-	geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat			

Uniformiteit van gewicht (tabletten)

Conform de Ph.Eur. monografie “Tablets” dienen tabletten te voldoen aan de gelijkmatigheid van gewicht zoals vastgelegd in de Ph.Eur. (“Uniformity of mass”; 2.9.5). De Atropine tabletten voldoen hieraan, zie Tabel D.1.9.

Tabel D.1.9 Uniformiteit van gewicht

Ordernr.	Gemiddeld gewicht (RSD) (n=20 in mg)	Range in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat	Voldoet Ja/Nee
7551	111,1 (0,4 %)	97,4 – 102,6	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	111 mg (97.1% – 102.6%)	Ja
7579	125,0 (0,3 %)	97,5 – 101,0	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	124,4 mg (range niet vermeld)	Ja

Uniformiteit van gehalte (tabletten)

Conform de Ph.Eur. monografie “Tablets” dienen tabletten, indien van toepassing, te voldoen aan de gelijkmatigheid van gehalte conform de Ph.Eur.-eisen (“Uniformity of content”; 2.9.6). Aangezien het gehalte atropine in de tabletten lager dan 2 mg per tablet is dienen de tabletten hieraan te voldoen.

De Atropinetabletten voldoen aan de eisen ten aanzien van de gelijkmatigheid van gehalte, zie Tabel D.1.10.

Tabel D.1.10 Uniformiteit van gehalte

Ordernr.	Gemiddelde gehalte (RSD) (n=10 in mg/tablet)	% v.d. decl.	Range in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat	Voldoet Ja/Nee
7551	0,240 (3,0 %)	95,8	95,4 - 104,4	Individuele waarde binnen 85-115% van het gemiddelde	-	Ja
7579	0,243 (1,9 %)	97,1	96,9 - 103,5	Individuele waarde binnen 85-115% van het gemiddelde	-	Ja
-	geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat					

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de atropine-oogdruppels en tabletten voldoet aan de eisen.

De etikettering van de oogdruppel preparaten is niet altijd volledig.

Bij alle oogdruppels ontbreekt de vermelding van het conserveermiddel en bij sommige producten ontbreekt ook de houdbaarheidstermijn na openen en/of de bewaarconditie.

Bovendien is van twee oogdruppel preparaten niet op het etiket aangegeven waar het preparaat bereid is.

DEELRAPPORTAGE 2

Onderdeel Xylometazoline

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: februari 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Xylometazolineneusdruppels en -neusspray.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.2.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearhiveerd.

Tabel D.2.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7545	Neusdruppels	0,025 %	<u>Xylometazoline neusdruppels (0.025 % FNA)</u> Batch nr. 03C06-003/03C12 exp. 06/03/2005 Batchgrootte 500 x 10 ml
7552	Neusdruppels	0,025 %	<u>Xylometazoline neusdruppels 0.025 %</u> Batch nr. 04F01/K exp. 06/2006 Batchgrootte 10000 x 10 ml
7570	Neusdruppels	0,025 %	<u>Xylometazoline neusdruppels (0.025 % FNA)</u> Batch nr. 180204mh exp. 18/02/2006 Batchgrootte 1000 ml
7577	Neusdruppels	0,025 %	<u>Xylometazoline.HCl 0.025 % neusdruppels</u> Batch nr. 14325/04 ^E 24019 exp. 06-2006 Batchgrootte 2926 x 10 ml
7583	Neusspray	0,025 %	<u>Xylometazoline 0.025 % spray</u> Batch nr. 40020604mg01 exp. 04-06-2006 Batchgrootte 100 x 10 ml

Onderzoeksprotocol

Het protocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.2.2.

De xylometazolineneusdruppels en -neusspray betreffen een FNA-preparaat. De specificaties zijn derhalve gebaseerd op deze FNA-eisen. Tevens zijn de algemene FNA en Ph.Eur.-eisen voor neusdruppels en neusspray, toegepast.

Aanvullend is de identiteit en het gehalte van het conserveermiddel benzalkoniumchloride bepaald.

Hiervoor is een in-house HPLC-methode gebruikt en de gehalte-eisen zijn gesteld op 80-120% conform registratie-eisen.

Tabel D.2.2 Onderzoeksprotocol

Onderzoekspaarparameter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Gehalte berekend als zuivere stof. c. Vermelding conserveermiddel d. Vermelding houdbaarheid en bewaarcondities (inc. na openen)
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk van de oplossing</u> a. Helderheid b. Kleur	Visuele inspectie	a. Helder en nagenoeg vrij van deeltjes b. Kleurloos (FNA april 2001, xylometazolineneusdruppels)
pH	Ph. Eur.	5,6-6,6 (FNA)
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 2
<u>Xylometazoline Identificatie</u>	DLC (FNA) LC-DAD (FNA)	Komt overeen met referentie
Gehalte	LC-DAD (FNA)	90 – 110 % (Refpa)
<u>Benzalkoniumchloride Identificatie</u>	LC-DAD (eigen methode)	
Gehalte	LC-DAD (eigen methode)	80-120% v/d decl. (Registratie eisen)

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken).

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen vermeld in REFPA. Bij producten met ordernummers. 7552, 7570, 7577 en 7583 ontbreekt de vermelding van de houdbaarheid na openen. Bij de producten met ordernummer 7545, 7552 en 7583 ontbreekt de bewaarconditie. Op geen van de etiketten van de preparaten staat het conserveermiddel, benzalkoniumchloride, vermeld. Hoewel de algemene Ph.Eur.-monografie “Nasal preparations” hiervoor geen eis heeft opgenomen, dient het volgens de wet vermeld te worden.

Bij preparaat met ordernummer 7545 ontbreekt de naam van de bereider.

Tabel D.2.3 Beoordeling etikettering

Order	Soort	Etikettering op de verpakking					
		Bereider	Werkzame stof	Conserveermiddel vermeld	Batchnr.	Houdbaarheid/Bewaarcondities	Inhoud
7545	Druppelflacon met pipet 10 ml	nee	Xylometazoline 0,025 %	nee	03C06-003/03C12	UAD 06-12-2004 EXP 06-03-2005 Na openen: 3 maanden/ n.v.	10 ml
7552	Druppelflacon met pipet 10 ml	ja	Xylometazoline 0,025 %	nee	04F01K	EXP 06-2006/ n.v.	10 ml
7570	Druppelflacon met pipet 10 ml	ja	Xylometazoline 0,025 %	nee	180204mh	18022006/ Kamertemperatuur	n.v. ¹
7577	Druppelflacon met pipet 10 ml	ja	Xylometazoline .HCl 0,025 %	nee	14325/ 04E24019	06-2006/ Kamertemperatuur	10 ml
7583	Sprayflacon 10 ml	ja	Xylometazoline 0,025 %	nee	40020604 mg01	04-06-2006/ n.v.	n.v.

n.v. = niet vermeld (alleen de batchgrootte is vermeld op de verpakking - 1000 ml)

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7545

Bereidingsprotocol voor 5000 ml ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7552

Bereidingsprotocol voor 100.000 ml ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7570

Bereidingsprotocol voor 1000 ml ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7577

Bereidingsprotocol voor 30.000 ml ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7583

Bereidingsprotocol voor 100 x 10 ml flacons ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Fysische metingen

De inhoud van de flacons moet helder en kleurloos zijn. De waarden voor gevonden inhoud en relatieve dichtheid zijn informatief. De pH grenzen zijn 5,6-6,6

Tabel D.2.4 Fysische metingen

Ordernr.	Vorm	Uiterlijk en kleur	Inhoud ml	pH	Relatieve dichtheid	Voldoet aan bereidingsprotocol ja/nee
7545	Druppel flacon met pipet	Helder en kleurloos	9,43	6,0	1,0068	ja
7552	Druppel flacon met pipet	Helder en kleurloos	9,39	6,0	1,0074	ja
7570	Druppel flacon met pipet	Helder en kleurloos	9,86	6,0	1,0069	ja
7577	Druppel flacon met pipet	Helder en kleurloos	9,96	6,0	1,0070	ja
7583	Spray flacon	Helder en kleurloos	9,97	6,0	1,0074	ja

Alle producten voldoen aan de eisen ten aanzien van de pH.

Microbiologische zuiverheid

De uitvoering van de test op de microbiologische zuiverheid, conform Ph.Eur. 5.1.4. Category 2, is uitbesteed aan de firma “Bactimm Pharmaceutical Microbiology” te Nijmegen.

Alle onderzochte producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Xylometazoline, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In alle producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van xylometazoline.

Gehalte

Het gehalte is bepaald conform het HPLC voorschrift van het FNA “Rhinoguttae Xylometazoline nr. AVS074” Voor resultaten zie Tabel D.2.5.

Tabel D.2.5 Xylometazoline-gehalte

Ordernr.	gehalte mg/100 mg	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7545	0,0243	98,0	-	Ja
7552	0,0243	97,2	104	Ja
7570	0,0237	95,4	-	Ja
7577	0,0245	98,8	101,0	Ja
7583	0,0246	99,4	-	Ja

- geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat

Voor alle producten voldoet het gehalte aan de gestelde eis.

Benzalkoniumchloride, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard

Alle producten zijn positief voor de aanwezigheid van benzalkoniumchloride

Gehalte

Het gehalte benzalkoniumchloride is bepaald conform het in-house HPLC voorschrift.

Tabel D.2.6 Benzalkoniumchloride gehalte

Ordernr.	gehalte mg/ml	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse Certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 80-120 % v/d gedecl. waarde
7545	0,091	90,6	-	Ja
7552	0,098	97,8	-	Ja
7570	0,100	100,2	-	Ja
7577	0,104	104,2	-	Ja
7583	0,102	101,5	-	Ja

- geen analysecertificaat aanwezig of niet vermeld op het analysecertificaat

Het gehalte conserveermiddel in de neusdruppels/neusspray voldoet aan de gestelde eisen.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de xylomethazolineneusdruppels en -neusspray voldoen aan de eisen.

De etikettering van de preparaten is niet altijd volledig:

Bij sommige producten ontbreekt de houdbaarheidstermijn na openen en/of de bewaarconditie en bij allen de vermelding van het conserveermiddel.

DEELRAPPORTAGE 3

Onderdeel Triamcinolon/Hydrochinon/Tretinoïnum

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: april 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde crèmes en zalf met triamcinolon acetonide en combinatiepreparaat Hydrochinon - Triamcinolon acetonide - Tretinoïnum (HTT).

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.3.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearhiveerd.

Tabel D.3.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7546	Crème	5/0,05/0,1 %	<u>HTT 5/0.05/0,1 % in Lanette II creme</u> Batch nr. 041013_006 exp. 13-01-2005 Batchgrootte 3000 gram
7553	Crème	0,1 %	<u>Triamcinolon 0,1 %, vaselinecetomacrogolcreme</u> Batch nr. 04G06/E exp. 07-2006 Batchgrootte 5500 x 30 gram
7571	Zalf	0,1 %	<u>Triamcinolon 0,1 % in lanettezalf</u> Batch nr. 190504mm04 exp. 190507 Batchgrootte 1000 gram
7582	Crème	5/0,05/0,1 %	<u>HTT 5/0.05/0,1 %, creme</u> Batch nr. 14124/04C26015 exp. 07-2005 Batchgrootte 22 kg

Onderzoeksprotocol

Het onderzoeksprotocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.3.2.

Tabel D.3.2 Onderzoeksprotocol

Onderzoeksparameter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	REFPA	REFPA eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Gehalte berekend als zuivere stof. c. Vermelding houdbaarheid en bewaarcondities
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk crème en zalf</u>	Visuele inspectie + consistentie	Informatief
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 2
<u>Crème en zalf basis</u>		
Identificatie	DLC (FNA methode basis crème en zalf)	Komt overeen met referentie
<u>Hydrochinon</u>		
Identificatie	HPLC (FNA Hydrochinoncrème G1) Retentie + UV spectrum	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (FNA Hydrochinoncrème G1)	90 – 110 % (REFPA)
<u>Tretinoïnum</u>		
Identificatie	HPLC (FNA Tretinoïne crème G2) Retentie + UV spectrum	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (FNA Tretinoïne crème G2)	90 – 110 % (REFPA)
<u>Triamcinolon acetonide</u>		
Identificatie	HPLC (KCF-SAM steroïden)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM steroïden)	90 – 110 % (REFPA)

REFPA = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.3.3 Beoordeling verpakking/etiket

Order	Soort	Etikettering op de verpakking				
		Bereider	Werkzame Stoffen	Batchnr.	Houdbaarheid/ Bewaarcondities	Inhoud
7546	Tube in doos	nee	Hydrochinon 5 % Tretinoïne 0,05 % Triamcinolon acetonide 0,1 %	041013_006	UAD: 13-12-2004 EXP: 13-01-2005 na openen 1 maand /n.v.	30 gram
7553	Tube in doos	ja	Triamcinolon acetonide 0,1 %	04G06/E	07/2006 /8 - 25°C	30 gram
7571	Tube in doos	ja	Triamcinolon acetonide 0,1 %	190504mm04	190507 /kamertemperatuur	30 gram
7582	Tube in doos	ja	HTT 5/0,05/0,1 %	14124/04C26015	07-2005 /Koelkast	30 gram

n.v. = niet vermeld

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen van het REFPA. Bij het product met ordernummer 7546 ontbreekt de bewaarconditie.

Bij preparaat met ordernummer 7546 ontbreekt de naam van de bereider.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7546

Er is een bereidingsprotocol voor 3.000 gram crème ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7553

Er is een bereidingsprotocol voor 5.500 x 30 gram crème ingezonden. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is een analysecertificaat van het Regionaal Controle laboratorium der Rotterdamse Apotheken ingezonden; de gegevens zijn in de resultaten tabellen verwerkt.

Ordernummer 7571

Er is een bereidingsprotocol voor 1.000 gram zalf ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7582

Er is een bereidingsprotocol voor 22.000 gram crème ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is een eigen analysecertificaat ingezonden; de gegevens zijn in de resultaten tabellen verwerkt.

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Uiterlijk van de eenheden

Tabel D.3.4 Uiterlijk van de eenheden

Ordernr.	Uiterlijk en kleur	Consistentie	Voldoet aan bereidingsprotocol ja/nee
7546	Geelfluorescerende crème	Homogeen geen agglomeraten	ja
7553	Witte crème	Homogeen geen agglomeraten	ja
7571	Opaalwitte zalf	Homogeen geen agglomeraten	ja
7582	Geelfluorescerende crème	Homogeen geen agglomeraten	ja

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.12/2.6.13. De eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. "Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations"

De crèmes en zalf dienen te voldoen aan categorie 2.

Alle producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Identiteit gebruikte zalf/crème basis

Identificatie

- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

De producten zijn onderzocht ten opzichte van de volgende zalf/crème – basis:

- Cremor Lanette II
- Cremor vasilini Lanette
- Unguentum Cetomacrogolis

Zie Tabel D.3.5

Tabel D.3.5 *Aangetroffen basis crème of zalf in de producten*

Ordernr.	Vastgestelde basis	Conform bereidingsprotocol ja/nee
7546	Cremor Lanette II	ja
7553	Cremor vasilini lanette	ja
7571	Unguentum Cetomacrogolis (Lanette zalf)	ja
7582	Cremor Lanette II	ja

De identiteit van de basis in de crèmes en zalf is in orde.

Hydrochinon, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).

De testen gaven een positief resultaat voor de aanwezigheid van hydrochinon in de beide HTT crèmes.

Gehalte

Het monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het FNA voorschrift. Voor de resultaten, zie Tabel D.3.6.

Tabel D.3.6 Hydrochinon gehalte

Order nr.	gehalte	gehalte t.o.v.	Analyse	Voldoet Ja/nee
	n=2 (%)	de gedecl. waarde (%)	certificaat (%)	Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7546	5,03	100,6	n.a.	Ja
7582	4,99	99,8	101,4	Ja

n.a.= niet aanwezig

Beide gehalten voldoen aan de REFPA eis.

Tretinoïnum, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van tretinoïnum in de beide HTT crèmes.

Gehalte

Het monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het FNA voorschrift. Voor resultaten zie Tabel D.3.7.

Tabel D.3.7 Tretinoïnum gehalte

Ordernr.	gehalte n=2 (%)	gehalte t.o.v.		Analyse certificaat (%)	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
		de gedecl. waarde (%) G1*	G2*		
7546	0,0551	110,2	95,2	n.a.	Ja
7582	0,0524	104,8	89,1	102,3	Ja

n.a. = niet aanwezig

- * G1 = UV bepaling in FNA voorschrift Tretinoïne crème
- G2 = HPLC bepaling in FNA voorschrift Tretinoïne crème

Uitgevoerd is de HPLC bepaling, waarbij voor monster en referentiestandaard twee nevenpieken net voor de hoofdpijk aanwezig zijn in het chromatogram. De berekende waarde die onder G1 in de tabel is weergegeven is uitgevoerd door de drie pieken te sommeren (tretinoïne-groep). Deze waarden zouden vergelijkbaar moeten zijn met waarden die verkregen worden met de methode G1 van het FNA voorschrift (UV bepaling). De maxima van deze drie pieken liggen rond de 360 nm, ook is de vorm van de drie spectra vergelijkbaar.

Beide gehalten (G1 en G2) voldoen net aan de REFPA eis.

Triamcinolon acetonide, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van triamcinolonacetonide in alle producten.

Gehalte

De monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het KCF voorschrift Steroïden (SAM/DIV/0005).

Voor resultaten zie Tabel D.3.8.

Tabel D.3.8 Triamcinolon acetonide gehalte

Ordernr.	gehalte %	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse Certificaat %	Voldoet Ja/nee
7546	0,0994	99,4	n.a.	ja
7553	0,1006	100,6	100	ja
7571	0,0951	95,1	n.a.	ja
7582	0,0978	97,8	97,3	ja

n.a. = niet aanwezig

Alle gehalten voldoen aan de REFPA eis.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de hier onderzochte producten voldoen aan de eisen.

De etikettering van de preparaten is niet altijd volledig: bij het product met ordernummer 7546 ontbreekt de bewaarconditie en de naam van de bereider.

DEELRAPPORTAGE 4

Onderdeel Paracetamol/Codeïne

Data

Bemonstering	:	september 2004
Uitvoering	:	december 2004
Deelrapportage	:	maart 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Paracetamol/Codeïne-zetpillen.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.4.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Tabel D.4.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie mg parac./cod.	Product gegevens
7548	Zetpillen	1000/30	<u>ParaCod 1000mg/30mg</u> Batch nr. 04H12/A exp. 08/2007 Batchgrootte 600 x 30
7578	Zetpillen	1000/30	<u>Paracet-codeïne supp 1000-30mg</u> Batch nr. 12532/03A20004 exp. 02/2006 Batchgrootte 500 x 10

Onderzoeksprotocol

Het protocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.4.2.

“Paracetamolcodeïne-zetpillen” is een FNA-preparaat. De specificaties zijn derhalve gebaseerd op deze FNA-eisen. Tevens zijn de algemene FNA en Ph.Eur.-eisen voor zetpillen, toegepast.

Aangezien het gehalte aan codeïne minder dan 2 % van de massa bedraagt, dient ook de gelijkmatigheid van het gehalte te worden bepaald.

Tabel D.4.2 Onderzoeksprotocol

Onderzoekspaarparameter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Gehalte berekend als zuivere stof. c. Vermelding houdbaarheid en bewaarcondities
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Disintegration</u>	Ph.Eur.	max. 30 minuten
<u>Uniformiteit van massa</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.5	- Max. 2 v/d 20 zetpillen > 5 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 0 v/d 20 zetpillen > 10 % v/h gemiddelde afwijkt.
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur. (2.6.12/2.6.13)	5.1.4. Category 3 A
<u>Paracetamol Identificatie</u>	DLC (FNA)	Komt overeen met referentie
Gehalte	UV spectrofotometrisch (FNA)	90 – 110 % (Refpa)
<u>Codeïne Identificatie</u>	DLC (FNA)	Komt overeen met referentie
Gehalte	Titrimetrisch (FNA)	90 – 110 % (Refpa)
Uniformiteit van gehalte	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.6 B Titrimetrisch (FNA)	- Max. 1 v/d 10 zetpillen > 15 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 0 v/d 10 zetpillen > 25 % v/h gemiddelde afwijkt.

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken).

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.4.3 Beoordeling verpakking/etiket

Order	Soort	Etiketgeving op de verpakking				
		Bereider	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid/ Bewaarcondities	Inhoud
7548	Zetpillen in blisterverpakking en kartonnen omdoos	ja	Paracetamol 1000 mg Codeïne 30 mg	04H12/A	EXP 08-2007 n.v.	30 stuks
7578	Zetpillen in blisterverpakking en kartonnen omdoos	ja	Paracetamol 1000 mg Codeïne 30 mg	012532/ 03A20004	EXP 02-2006/ KAMERTEMP	10 stuks

n.v. = niet vermeld

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen vermeld in REFPA. Bij het product met ordernummer 7548 ontbreekt de bewaarconditie.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7548

Er is een bereidingsprotocol voor 18.000 stuks ingezonden met de gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is ook een analysecertificaat ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7578

Er is een bereidingsprotocol voor 5.000 stuks ingezonden met de gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is ook een analysecertificaat ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Fysische metingen

Tabel D.4.4 Fysische metingen

Ordernr.	Uiteen- valtijd min.	Gemiddeld gewicht		Spreiding gewicht		Voldoet ja/nee
		mg	An.cert. mg	%	An.cert. %	
7548	17	2840,2	2845	97,3 - 100,7	99,4 - 100,6 %	ja
7578	18	2675,3	2678,0	99,2 - 100,4	0,59 (%RSD)	ja

Beide producten voldoen aan de eisen ten aanzien van uiteenvaltijd en uniformiteit van massa.

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.12/2.6.13 en de eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. "Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations"

De zetabletten dienen te voldoen aan categorie 3 A ("preparations for oral and rectal administration").

Beide producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Paracetamol, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In beide producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van paracetamol.

Gehalte

Het gehalte is bepaald conform het voorschrift van het FNA “Paracetamocodeïnezetpillen” (april 2004) Voor resultaten zie Tabel D.4.5.

Tabel D.4.5 Paracetamol gehalte

Ordernr.	gehalte mg/zetpil	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7547	1011,7	101,2	97,1	Ja
7578	990,5	99,1	97,65	Ja

Voor beide producten voldoet het gehalte aan de gestelde eis.

Codeïne, Identiteit, Gehalte en Uniformiteit van gehalte

Identificatie

- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

Beide producten zijn positief voor de aanwezigheid van codeïne

Gehalte en Uniformiteit van gehalte

Het gehalte is bepaald conform het voorschrift van het FNA “Paracetamocodeïnezetpillen” (april 2004) Voor resultaten zie Tabel D.4.6.

Tabel D.4.6 Codeïne gehalte en Uniformiteit van gehalte

Ordernr.	gehalte mg/zetpil	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse Certificaat %	uniformiteit % (n=10)	Uniformiteit Analyse Certificaat	Voldoet Ja/nee
7545	27,2	90,7*	100,4	99,5 - 101,0	n.v.	ja
7552	27,5	91,6	95,1	99,1 - 103,1	4,4 (%RSD)	ja

n.v.=niet vermeld

* De meetwaarde is getoetst conform de ILAC -Guideline: 'Guidelines on Assessment and Reporting of Compliance with Specifications.en de OMCL-Guideline: 'Evaluation and reporting of results. De evaluatie bestaat uit het toetsen van de verkregen RSD met tabelwaarden. De meting kan acceptabel (evt. na uitbreiding van het aantal meetwaarden) of niet acceptabel zijn. Na uitbreiding van het aantal meetwaarden naar n=10 was het meetresultaat acceptabel in het licht van beide guidelines.

Het gehalte en de uniformiteit van gehalte aan codeïne voldoen voor beide producten aan de gestelde eisen. Bij order 7545 ontbreekt bij het analysecertificaat een specificatie voor de uniformiteit van gehalte voor codeïne.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de Paracetamol/Codeïne-zetpillen voldoen aan de eisen.

De etikettering van de preparaten is niet altijd volledig:

Bij order 7548 ontbreekt de bewaarconditie.

Bij order 7545 ontbreekt bij het analysecertificaat een specificatie voor de Uniformiteit van gehalte van codeïne.

DEELRAPPORTAGE 5

Onderdeel Lithiumcarbonaat

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: januari 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Lithiumcarbonaatcapsules.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

Er is één product ontvangen:

7549

Lithiumcarbonaat 200 mg capsules
Batch nr. 04B23/C exp. 02-2006
Batchgrootte 1000 x 100 capsules

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Onderzoeksprotocol

Het onderzoeksprotocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.5.1.

Tabel D.5.1 Onderzoeksprotocol

Onderzoekspaarparameter	Methode	Eisen gebaseerd op "Lithiumcarbonaat capsules 100-300 mg FNA"
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Opgave farmacopee, aan de voorschriften waarvan het geneesmiddel voldoet c. Gehalte berekend als zuivere stof.
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk capsules</u>	Visuele inspectie Meting van dikte (d) - diameter (dm) of lengte (l)	Informatief
<u>Uiteenvaltijd</u>	Ph. Eur.	? 30 minuten
<u>Oplossnelheid</u>	USP <711> en "Lithium Carbonate Capsules" basket	FNA -> USP na 30 minuten Q ? 80%
<u>Uniformiteit van Massa</u>	Ph. Eur.	max. 2 op 20: $\pm 7,5\%$ geen $\pm 15\%$.
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 3 A
<u>Lithiumcarbonaat Identificatie</u>	FNA methode Vlamreactie (Lithium) Gasontwikkeling (Carbonaat)	Komt overeen met referentie
Gehalte	FNA methode gemodificeerd (titrimetrisch)	90 – 110 % (Refpa)

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.5.2 Beoordeling verpakking/etiket

Order	Soort	Etikettering op de verpakking						
		Opgave Farmacopee	Bereider	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid	Bewaarcondities	Inhoud
7549	Wit plastic potje	nee	ja	Lithium carbonaat 200 mg	04B23/C	02-2006	nee	100 stuks

De etikettering voldoet niet aan de eisen vermeld in het REFPA voor wat betreft de opgave van de farmacopee (van een der lidstaten van de EG, dan wel USP of Japanse farmacopee) waaraan het geneesmiddel voldoet.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en analyse certificaten

Ordernummer 7549

Er is een bereidingsprotocol voor 100.000 capsules ingezonden met een vermelding van de gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Vanuit het bulkgranulaat zijn 1.000 verpakkingseenheden gemaakt. Hiervan zijn protocollen ingezonden.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Het analysecertificaat dat is ingezonden bevat geen gegevens betreffende oplossnelheid!

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Uiterlijk van de eenheden

Tabel D.5.3 Uiterlijk

Ordernr.	Vorm	Afmetingen ¹ in mm.	Uiterlijk en kleur capsule	Uiterlijk inhoud
7549	Capsule	l=19,0 di=6,6	Transparant, kleurloos	Wit poeder

¹l=lengte d=diameter di=dikte

Uiteenvaltijd

De uiteenvaltijd van de capsules dient te voldoen aan de eisen van de Ph.Eur.

Tabel D.5.4 Uiteenvaltijd

Ordernr.	Uiteenvaltijd eis in min.	Uiteenvaltijd gevonden in min.	Analyse certificaat in min.	Voldoet ja/nee
7549	? 30	< 15	< 5	ja

Oplossnelheid

De oplossnelheid van de capsules dient te voldoen aan de eisen van de USP: $Q \geq 80\%$, waarbij de hoeveelheid van het opgeloste bestanddeel is uitgedrukt in % van de declaratie. Het product dient aan de hand van de USP acceptatie tabel te worden getoetst. Deze acceptatie tabel bestaat uit meerdere stadia (S1 -> S2 -> S3), waarbij bij in stadium S1 de opgeloste hoeveelheid van elke geteste tablet ($n = 6$) tenminste $Q (80\%) + 5\% = 85\%$ moet zijn.

Deze test is door ons twee maal na elkaar uitgevoerd. Omdat bij de eerste uitvoering één waarneming moest worden verworpen en alle waarden ver beneden de gestelde eis lagen is besloten het gehele experiment opnieuw uit te voeren. De individuele uitslagen van beide experimenten zijn weergegeven in Tabel D.5.5

Tabel D.5.5. Resultaten oplossnelheid Lithiumcarbonaatcapsules

n	mg	%	
1	10,9	5,45	
2	11,6	5,80	
3	12,6	6,30	
4	14,8	7,40	
5	13,2	6,60	
6	11,3	5,65	
7	13,1	6,55	
8	16,2	8,10	
9	12,7	6,35	
10	15,7	7,85	
11	15,5	7,75	
Gemiddeld	13,42	6,71	RSD 13,87%

Uit bovenstaande blijkt dat geen van de 11 onderzochte eenheden aan de gestelde eis voldoet. De USP monografie schrijft voor dat wanneer 6 individuele doseereenheden niet aan de eis voldoen er opnieuw 6 eenheden moeten worden getest (S2). Het gemiddelde van de 6+6=12 eenheden dient dan tenminste gelijk te zijn aan Q (80%) en er mag van geen enkele eenheid minder dan $Q (80\%) - 15\% = 65\%$ zijn opgelost. Wanneer de onderzochte partij hier niet aan voldoet moeten er opnieuw 12 eenheden worden onderzocht (S3). Het gemiddelde dient opnieuw te voldoen aan Q (80%) en er wordt een ondergrens van $Q (80\%) - 25\% = 55\%$ voor individuele eenheden gehanteerd. Omdat niet verwacht werd dat het onderhavige product aan deze ondergrens zal voldoen werd het niet nodig geacht stadium daadwerkelijk S3 uit te voeren. In Tabel D.5.6 zijn de gemiddelde bevindingen gerapporteerd.

Tabel D.5.6 *Oplossnelheid*

Ordernr.	Q eis na 30 min.	Opgelost % gevonden na 30 min.	Analyse certificaat	Voldoet Ja/nee
7549	? 80 %	6,7 % (n=11)	niet vermeld	nee

Het niet opgeloste restant bestaat uit een samenhangende massa in de basket, de capsulewand is geheel opgelost.

Uniformiteit van massa

Tabel D.5.7 *Uniformiteit van massa*

Ordernr.	Gemiddelde massa (RSD) (n=20 in mg)	% v.d. decl.	Spreiding massa in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat (n=20 in mg)	Voldoet Ja/Nee
7549	303,2 (2,3 %)	101,1	94,1 - 104,6	max. 2 op 20: $\pm 7,5\%$ geen: $\pm 15\%$	303,4	Ja

Microbiologische zuiverheid

De Lithiumcarbonaatcapsules zijn op de microbiologische zuiverheid onderzocht conform Ph.Eur. 2.6.12 en 2.6.13 en dienen te voldoen aan de eisen van categorie 3a, "Preparations for oral use and rectal administration" conform Ph.Eur 5.1.4. "Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations".

Het onderzochte product voldoet aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Lithiumcarbonaat, Identiteit en Gehalte

Identificatie (FNA methode)

- Vlamreactie: roodkleuring vergelijkbaar met lithium standaard.
- Gasontwikkeling met zuur.

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van lithiumcarbonaat.

Gehalte

Verricht conform het FNA voorschrift van lithiumcarbonaat (gemodificeerd naar een potentiometrische titratie).

Tabel D.5.8 Lithiumcarbonaat gehalte

Ordernr.	gehalte (mg/stuk)	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7549	199,6 (n=3; RSD 0,1%)	99,8	101,8	Ja

Het gehalte voldoet aan de REFPA eis.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de kwaliteit van het lithiumcarbonaat product op de volgende punten niet voldoet aan de eisen:

- Oplossnelheid
- Etiket: geen opgave kwaliteitsnorm.

DEELRAPPORTAGE 6

Onderdeel Prednisolon/Ethinylestradiol/DHEA/7-Oxo-DHEA

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: april 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde tabletten en capsules met ethinylestradiol, prednisolon, DHEA en 7-Oxo-DHEA.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.6.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearhiveerd.

Tabel D.6.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7550	Tablet	2,5 mg	<u>Prednisolon 2,5 mg, tabletten</u> Batch nr. 02A02/H exp. 01-2005 Batchgrootte 200 x 500 tabletten
7565	Capsule	30 mg	<u>DHEA 30 mg, capsules</u> Batch nr. 040528_001 exp. 05-2007 Batchgrootte 60.000 capsules
7567	Tablet	50 mg	<u>7-Oxo-DHEA 50 mg, tabletten</u> Batch nr. 040609_003 exp. 06-2007 Batchgrootte 40.000 tabletten
7574	Tablet	2 mg	<u>Prednisolon 2 mg, tabletten</u> Batch nr. 13784/04A05022 exp. 02-2007 Batchgrootte 60.000 tabletten
7575	Tablet	5 mg	<u>Ethinylestradiol 5 mg, tabletten</u> Batch nr. 14193/99G12006 exp. 07-2005 Batchgrootte 40.000 tabletten

Onderzoeksprotocol

Het onderzoeksprotocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.6.2.

Tabel D.6.2 Onderzoeksprotocol

Onderzoekspaarparameter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Gehalte berekend als zuivere stof. c. Vermelding houdbaarheid en bewaarcondities
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk tabletten en capsules</u>	Visuele inspectie Meting van dikte (d) - diameter (dm) of lengte (l)	Informatief
<u>Uiteenvaltijd</u>	Ph. Eur.	Tablet: ? 15 minuten Capsule: ? 30 minuten
<u>Uniformiteit van Massa</u>	Ph. Eur.	Tablet: max. 2 op 20: $\pm 5\%$ geen: $\pm 10\%$ of Tablet: max. 2 op 20: $\pm 7,5\%$ geen: $\pm 15\%$ Capsule: max. 2 op 20: $\pm 10\%$ geen: $\pm 20\%$
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 3 A
<u>Ethinylestradiol Identificatie</u>	DLC (KCF-SAM steroïden) HPLC (KCF-SAM steroïden)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM steroïden)	90 – 110 % (Refpa)
<u>Prednisolon Identificatie</u>	DLC (KCF-SAM steroïden) HPLC (KCF-SAM steroïden)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM steroïden)	90 – 110 % (Refpa)
Uniformiteit van gehalte	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.6 B HPLC (KCF-SAM steroïden)	Voor Tabletten - Max. 1 v/d 10 > 15 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 0 v/d 10 > 25 % v/h gemiddelde afwijkt.
<u>DHEA (Prasteron) Identificatie</u>	DLC (KCF-SAM steroïden) HPLC (KCF-SAM steroïden)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM steroïden)	90 – 110 % (Refpa)
<u>7-Oxo-DHEA Identificatie</u>	DLC (KCF-SAM steroïden) HPLC (KCF-SAM steroïden)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM steroïden)	90 – 110 % (Refpa)

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.6.3 Beoordeling verpakking/etiket

Order	Soort	Etikettering op de verpakking				
		Bereider	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid/ Bewaarcondities	Inhoud
7550	Plastic flacon	ja	Prednisolon 2,5 mg	02A02/H	01/2006/ n.v.	500 stuks
7565	Plastic flacon	ja	DHEA 30 mg	040528_001	05/2007/ n.v.	100 stuks
7567	Plastic flacon	ja	7-Oxo-DHEA 50 mg	040609_003	06/2007/ n.v.	100 stuks
7574	Plastic flacon	ja	Prednisolon 2 mg	13784/04A05022	02/2007/ Kamertemperatuur	30 stuks
7575	Plastic flacon	ja	Ethinylestradiol 5 mg	14193/99G12006	07/2005/ Kamertemperatuur	5 stuks

n.v. = niet vermeld

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen vermeld in REFPA. Bij de producten met ordernummers 7550, 7565 en 7567 ontbreekt de bewaarconditie.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7550

Er is een bereidingsprotocol voor 100.000 tabletten ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is een analysecertificaat van het Regionaal Controle laboratorium der Rotterdamse Apotheken ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7565

Er is een bereidingsprotocol voor 60.000 capsules ingezonden. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7567

Er is een bereidingsprotocol voor 40.000 tabletten ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Een analysecertificaat is niet ingezonden, echter wel "in-process controle" resultaten.

Ordernummer 7574

Er is een bereidingsprotocol voor 60.000 tabletten ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is een eigen analysecertificaat ingezonden; de gegevens zijn in de resultaten tabellen verwerkt.

Ordernummer 7575

Er is een bereidingsprotocol voor 40.000 tabletten ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens. Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

De bereidingsdatum is juli 1999; het bereidingsprotocol vermeldt een uiterste afleverdatum van 3 jaar, deze termijn is ruimschoots overschreden. Er is een eigen analysecertificaat ingezonden. De gegevens zijn in de resultaten tabellen verwerkt.

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Uiterlijk van de eenheden

Tabel D.6.4 Uiterlijk

Ordernr.	Vorm	Afmetingen ¹ In mm.	Uiterlijk en kleur	Uiterlijk inhoud	Voldoet aan bereidingsprotocol ja/nee
7550	Tablet	d=8,1 di=2,9	Rond, wit en deelstreep inscr. ■■■■	n.v.t. ²	ja
7565	Capsule	l=18,1 di=6,1	Transparant, kleurloos	Wit poeder	ja
7567	Tablet	d=9,0 di=4,4	Rond, wit en deelstreep	n.v.t. ²	ja
7574	Tablet	d=8,0 di=2,7	Rond, roze en deelstreep inscr. ■■■■	n.v.t. ²	ja
7575	Tablet	l=8,1 di=3,4	Rond, wit en deelstreep een kant vlak andere convex	n.v.t. ²	ja

¹ l=lengte d=diameter di=dikte

² n.v.t. = niet van toepassing

Uiteenvaltijd

De uiteenvaltijd van de capsules en tabletten dienen te voldoen aan de Ph.Eur.-eisen.

Tabel D.6.5 Uiteenvaltijd

Ordernr.	Uiteenvaltijd Eis (min.)	Uiteenvaltijd Gevonden (min.)	Analyse certificaat (min.)	Voldoet ja/nee
7550	15	1-3	0,5	ja
7565	30	3-5	n.v.	ja
7567	15	1	0,2	ja
7574	15	2-3	n.v. ¹	ja
7575	15	4-7	n.v.	ja

n.v.= niet vermeld.

¹Op analysecertificaat afgevinkt.

Uniformiteit van massa

Tabel D.6.6 Uniformiteit van massa

Ordernr.	Gemiddelde massa (RSD) (n=20 in mg)	% v.d. decl.	Spreiding massa in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat (n=20 in mg)	Voldoet Ja/Nee
7550	201,2 (0,8 %)	100,6	98,6 - 101,3	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	201,5 (0,8%)	Ja
7565	152,5 (1,0 %)	100,3	97,5 - 101,4	max. 2 op 20: ± 10 % geen: ± 20 %	157,7	Ja
7567	290,0 (2,4 %)	100,0	95,5 - 103,9	max. 2 op 20: ± 5 % geen: ± 10 %	292,1 (2,3%) n=10	Ja
7574	180,8 (0,6 %)	100,4	98,8 - 101,1	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	180,8 (0,4%)	Ja
7575	202,6 (0,8 %)	101,3	98,8 - 102,4	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	199,3 (2,3%) n=10	Ja

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.12/2.6.13 en de eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. "Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations"

De tabletten en capsules dienen te voldoen aan categorie 3 A ("preparations for oral and rectal administration").

Alle producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Ethinylestradiol, Identiteit, Gehalte en Uniformiteit van gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In het product zijn de testen positief voor de aanwezigheid van ethinylestradiol.

Gehalte

Het monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het KCF voorschrift Steroiden (SAM/DIV/0005). Voor resultaten zie Tabel D.6.7.

De uniformiteit van gehalte is vermeld op het analysecertificaat, echter niet door KCF uitgevoerd, omdat de massa van ethinylestradiol > 2% van het totaal is.

Tabel D.6.7 Ethinylestradiolgehalte en Uniformiteit van gehalte

Ordernr.	Gehalte (mg/stuk)	Gehalte t.o.v. gedeclareerde waarde (%)	Gehalte Analyse Certificaat %	Uniformiteit gehalte Analyse Certificaat	Voldoet Ja/nee
7575	5,26	105,3	96,9	5,3 (%RSD)	ja

Het gehalte aan ethinylestradiol voldoet aan de gestelde eisen.

DHEA en 7-Oxo-DHEA, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van DHEA en 7-Oxo-DHEA in resp. capsules en tabletten.

Gehalte

Het monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het KCF voorschrift Steroïden (SAM/DIV/0005). Voor resultaten zie Tabel D.6.8.

Tabel D.6.8 DHEA en 7-Oxo-DHEA gehalte

Ordernr.	gehalte (mg/stuk)	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7565	32,0 (n=3; RSD 1,3%)	106,7	n.v.	Ja
7567	46,6 (n=3; RSD 2,1%)	93,1	101,3 (n=10; RSD 2,51 %)	Ja

Alle gehalten voldoen aan de REFPA eis.

Prednisolon, Identiteit, Gehalte en Uniformiteit van gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van prednisolon in de tabletten.

Gehalte

Het monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het KCF voorschrift Steroïden (SAM/DIV/0005). Voor resultaten zie Tabel D.6.9.

Tabel D.6.9 Prednisolon gehalte en Uniformiteit van gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v.	Analyse	Uniformiteit	Afwijkingen > 15 %	Uniformiteit gehalte Analyse Certificaat n=10	Voldoet Ja/nee
	mg/stuk	gedecl. waarde in %	Certificaat in %	(n=10)			
7550	2,54	101,7	98,8	98,1 - 112,5	0	n.v.	ja
7574	1,94	96,9	100,0	95,2 - 102,4	0	0,8 (%RSD)	ja

Het gehalte aan prednisolon en de Uniformiteit van gehalte voldoen voor alle producten aan de gestelde eisen.

N.B.: Op het analysecertificaat van het product 7550 ontbreken gegevens van uniformiteit van gehalte.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de producten met prednisolon, DHEA, 7-Oxo-DHEA en ethinylestradiol voldoen aan de eisen.

De etikettering van de preparaten is niet altijd volledig:

Bij de producten met ordernummers 7550, 7565 en 7567 ontbreekt de bewaarconditie.

Opm:

1. Bereidingsdatum van de Ethinylestradioltabletten is juli 1999 (zie batchnummer 99G); het bereidingsprotocol vermeldt een uiterste afleverdatum van 3 jaar, deze termijn is ruimschoots overschreden. Op het etiket is echter als expiratie datum 07-2005 vermeld.
2. Op het analysecertificaat van de Prednisolon 2,5 mg tabletten ontbreken gegevens over uniformiteit van gehalte.

DEELRAPPORTAGE 7

Onderdeel Deptropine

Data

Bemonstering	:	september 2004
Uitvoering	:	december 2004
Deelrapportage	:	maart 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Deptropinedrank. De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.7.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten. Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Tabel D.7.1 De bemonsterde producten

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7554	Drank	0,1 mg/ml	<u>Deptropine 0.1 mg/ml</u> Batch nr. 04109/K Exp.: 03-2005 Batchgrootte: 500 stuks.

Onderzoeksprotocol

Het protocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.7.2. De methoden en specificaties zijn gebaseerd op FNA-eisen (Mixtura deptropini citratis 0,1 mg/ml FNA - thans vervallen). Tevens zijn de algemene FNA en Ph.Eur-eisen voor dranken toegepast (zie Liquid preparations for oral use).

Tabel D.7.2 Onderzoeksprotocol Deptropine 0,1 mg/ml Drank

Testen	Methoden	Specificaties (FNA, Refpa en Bereider)
<u>Karakteristiek</u> Uiterlijk van de oplossing a. Helderheid b. Kleur c. Geur	Visueel - Organoleptisch	a. Helder, nagenoeg vrij van deeltjes b. Kleurloos c. Bananen
<u>Identificatie</u> Deptropine Methylparaben	DLC (Ph.Eur) HPLC-DAD (FNA AV5007) DLC (Ph.Eur) HPLC-DAD (FNA AV5007)	Alle positief t.o.v. een referentie standaard.
<u>pH</u>	pH-meter (KCF)	7,1 - 7,5 (Bereider)
<u>Dichtheid</u>	Density meter (Mettler) (KCF)	informatief
<u>Gehalte</u> Deptropine Methylparaben	HPLC-DAD (FNA AV5007) HPLC-DAD (FNA AV5007)	90-110% v/d decl. (REFPA art.3) 80-120% v/d decl. (KCF)
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.6.12 en 2.6.13	- Max. 10 ³ /g bacteriën - Max. 10 ² /g schimmels - Afwezigheid van Escherichia coli (1 g) (Eur.Ph. 5 ^{de} editie §5.1.4, categorie 3a)

REFPA = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

De verpakking is beoordeeld aan de hand van de REFPA-eisen.

Tabel D.7.3 Beoordeling verpakking / etiket

Order	Soort	<i>Etikettering op de verpakking</i>				
		Bereider	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid/ Bewaarconditie	Inhoud
7554	Plastic fles à 100 ml	Ja	Deptropine 0,1 mg/ml	04109/K	03-2005: na aanbreken 4 maanden houdbaar / n.v.	100 ml.

n.v. = niet vermeld

De bewaarconditie ontbreekt.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Van het product is een bereidingsprotocol en analysecertificaat overgelegd.

Een inhoudelijke beoordeling van de bereidingsprotocollen volgt later.

Uiterlijk

Het product voldoet aan de eis: kleurloze, heldere vloeistof.

Deptropine, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In alle producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van deptropine.

Gehalte

Het gehalte is bepaald conform het HPLC voorschrift van Deptropine FNA AV5007 "Mixtura deptropini citratis 0,1 mg/ml FNA" Voor resultaten zie Tabel D.7.4.

Tabel D.7.4 Deptropine gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7554	0,0955 mg/ml	95,5	97,4	Ja

Het gehalte voldoet aan de gestelde eis.

Methylparaben, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

Het product is positief voor de aanwezigheid van methylparabeen.

Gehalte

Het gehalte is bepaald conform het HPLC voorschrift van Deptropine FNA AV5007 "Mixtura deptropini citratis 0,1 mg/ml FNA" Voor resultaten zie Tabel D.7.5.

Tabel D.7.5 Methylparaben gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse Certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 80-120 % v/d gedecl. waarde
7554	1,187 mg/ml	91,1	99,2	Ja

Het gehalte conserveermiddel in de drank voldoet aan de gestelde eisen.

N.B. Het gehalte lijkt echter in 5 maanden tijd te zijn gedaald met ca. 8 % (99,2 – 91,1). Bij extrapolatie naar het eind van de "shelf life" (6 maanden) blijft de waarde boven de ondergrens. Het etiket vermeldt echter "Na aanbreken 4 maanden houdbaar". Dit kan betekenen dat na "shelf life" het product in aangebroken toestand nog 4 maanden gebruikt wordt; de ondergrens van het gehalte zou dan bereikt kunnen worden.

pH en Dichtheid

De bereider heeft zelf een ‘in proces’ specificatie voor de pH eis opgenomen. De pH is door KCF niet gecontroleerd. De theoretische dichtheid is te vinden op het vrijgifte document bij ‘Samenstelling’ (1000 ml=1065 gram).

Tabel D.7.6 pH en Dichtheid

Ordernr.	pH vlgs Analysecertificaat	Specificatie pH	Dichtheid	Voldoet (Ja/Nee)
7569	7,27	7,1 –7,5	1,0688	Ja

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.1/12/13 en de eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. “Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations”

De oogdruppels dienen te voldoen aan categorie 1 (“sterile”) en de tabletten aan categorie 3 A (“preparations for oral and rectal administration”).

Alle onderzochte producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de Deptropinedrank voldoet aan de eisen. De etikettering van het preparaat is echter niet volledig; een bewaarconditie ontbreekt.

N.B. Het gehalte aan conserveermiddel is in 5 maanden tijd gedaald met circa 8 %, indien geextrapoleerd wordt naar einde “shelf life” (6 maanden) blijft de waarde boven de ondergrens. Het etiket vermeldt echter “Na aanbreken 4 maanden houdbaar”. Dit kan betekenen dat na “shelf life” het product in aangebroken toestand nog 4 maanden gebruikt wordt. De ondergrens van het gehalte zou dan bereikt kunnen worden.

DEELRAPPORTAGE 8

Onderdeel Melatonine

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: januari 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Melatoninetabletten en capsules.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel D.8.1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Tabel D.8.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie	Product gegevens
7564	Capsule	25 mg	<u>Melatonine 25 mg, capsules</u> Batch nr. 04C29-001 exp. 03-2007 Batchgrootte 150 x 100 capsules
7566	Tablet	5 mg	<u>Melatonine 5 mg, tabletten</u> Batch nr. 04B20-009 exp. 02-2007 Batchgrootte 265 x 100 tabletten
7568	Capsule	5 mg	<u>Melatonine 5 mg, capsules</u> Batch nr. 251004MVT05 exp. 251006 Batchgrootte 600 capsules

Onderzoeksprotocol

Het onderzoeksprotocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.8.2.

Tabel D.8.2 *Onderzoeksprotocol*

Onderzoekspaarparameter	Methode	Eisen (Geen FNA of Farmacopee)
<u>Beoordeling verpakking</u>	REFPA	REFPA-eisen: d. Benaming van het geneesmiddel e. Opgave farmacopee, aan de voorschriften waarvan het geneesmiddel voldoet f. Gehalte berekend als zuivere stof.
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk tabletten en capsules</u>	Visuele inspectie Meting van dikte (d) - diameter (dm) of lengte (l)	Informatief
<u>Uiteenvaltijd</u>	Ph. Eur.	Tablet: ≤ 15 minuten Capsule: ≤ 30 minuten
<u>Uniformiteit van Massa</u>	Ph. Eur.	Tablet: max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 % Capsule: max. 2 op 20: ± 10 % geen: ± 20 %
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 3 A
<u>Melatonine</u> Identificatie	DLC (eigen methode) LC-DAD (eigen methode)	Komt overeen met referentie
Gehalte	LC-DAD (eigen methode)	90 – 110 % (REFPA)

REFPA = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.8.3 *Beoordeling verpakking/etiket*

Order	Soort	Etikettering op de verpakking					
		Bereider	Opgave Farmacopee	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid	Inhoud
7564	Duma flacon 100 ml	ja	nee	Melatonine 25 mg	04C29-001	03/2007	100 stuks
7566	Duma flacon 50 ml	ja	nee	Melatonine 5 mg	04B20-009	02/2007	100 stuks
7568	Flacon schroef dop 50 ml	ja	nee	Melatonine 5 mg	251004MVT05	251006 Bij patiënt 1 jaar	n.v. ¹

¹n.v. = niet vermeld (alleen de batchgrootte is vermeld op de verpakking - 600 stuks)

Alle verpakkingen voldoen aan de eisen vermeld in REFPA, met uitzondering van de eis t.a.v. opgave van farmacopee (van een der lidstaten van de EG, dan wel USP of Japanse farmacopee) waaraan het geneesmiddel dient te voldoen. Probleem hierbij is dat melatonine

niet beschreven is in de gebruikelijke farmacopees, het is daarom gerechtvaardigd een vermelding achterwege te laten.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7564

Bereidingsprotocol voor 100.000 capsules ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Vanuit de bulk zijn deelverpakkingen gemaakt, hiervan zijn 2 protocollen ingezonden.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7566

Bereidingsprotocol voor 75.000 tabletten ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Vanuit de bulk zijn deelverpakkingen gemaakt, hiervan is 1 protocol ingezonden.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Een analysecertificaat van RegiLabs BV is ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7564

Bereidingsprotocol voor 600 capsules ingezonden.

De gebruikte grondstoffen en weeggegevens zijn aangehecht.

Het bereidingsprotocol is gedateerd en geautoriseerd. De weeggegevens zijn niet geparafeerd.

Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Uiterlijk van de eenheden

Tabel D.8.4 Uiterlijk

Ordernr.	Vorm	Afmetingen ¹ In mm.	Uiterlijk en kleur	Uiterlijk inhoud	Voldoet aan bereidingsprotocol ja/nee
7564	Capsule	l=15,7 di=5,6	Transparant, kleurloos	Wit poeder	ja
7566	Tablet	d=9,1 di=1,8	Rond, wit en deelstreep	n.v.t. ²	ja
7568	Capsule	l=15,6 di=5,6	Transparant, kleurloos	Wit poeder	ja

¹ l=lengte d=diameter di=dikte

² n.v.t. = niet van toepassing; het analysecertificaat van order 7566 vermeld "Witte tablet".

Uiteenvaltijd

De uiteenvaltijd van de capsules en tabletten dienen te voldoen aan de Ph.Eur.-eisen.

Tabel D.8.5 De uiteenvaltijd

Ordernr.	Uiteenvaltijd Eis in min.	Uiteenvaltijd gevonden In min.	Analyse certificaat in min.	Voldoet ja/nee
7564	30	8		ja
7566	15	1	1	ja
7568	30	3		ja

Uniformiteit van massa

Tabel D.8.6 Uniformiteit van massa

Ordernr.	Gemiddelde massa (RSD)	% v.d. decl.	Spreiding massa in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat	Voldoet Ja/Nee
	(n=20 in mg)				(n=2 in mg)	
7564	132,4 (1,5 %)	98,8	97,2 - 102,6	max. 2 op 20: ± 10 % geen: ± 20 %		Ja
7566	198,7 (0,9 %)	99,4	98,1 - 101,6	max. 2 op 20: ± 7,5 % geen: ± 15 %	196,6	Ja
7568	96,0 (2,3 %)	99,0	97,4 - 107,4	max. 2 op 20: ± 10 % geen: ± 20 %		Ja

Microbiologische zuiverheid

De uitvoering van de de test op de microbiologische zuiverheid, conform Ph.Eur. 5.1.4. Category 3 A, is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Alle onderzochte producten voldoen aan de gestelde eisen, zie Tabel D.8.7.

Tabel D.8.7 Microbiologische zuiverheid

Ordernr.			
7564	Eis: Aer.Bact. max. 1000/g Gevonden: 40 Conclusie: voldoet	Eis: Funghi: max. 100/g Gevonden: < 10 Conclusie: voldoet	Eis: E.coli: absent Gevonden: absent Conclusie: voldoet
7566	Eis: Aer. Bact. max. 1000/g Gevonden: < 10 Conclusie: voldoet	Eis: Funghi: max. 100/g Gevonden: < 10 Conclusie: voldoet	Eis: E. coli: absent Gevonden: absent Conclusie: voldoet
7568	Eis: Aer.Bact. max. 1000/g Gevonden: 20 Conclusie: voldoet	Eis: Funghi max. 100/g Gevonden: <10 Conclusie: voldoet	Eis: E.coli: absent Gevonden: absent Conclusie: voldoet

Melatonine, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- LC(=HPLC)-DAD: De retentietijden dienen overeen te komen met de referentiestandaard en de UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard (200-250 nm).
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen. Detectie: m.b.v. UV (254 nm ~ absorptie en 366 nm ~ fluorescentie) en reactie met jodium damp.

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van melatonine.

Gehalte

Verricht conform het HPLC voorschrift van melatonine (bij onderzoek BO2003/0018 gevalideerde HPLC bepaling).

Tabel D.8.8 Melatonine gehalte

Ordernr.	gehalte (mg/stuk)	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7564	23,5 (n=3; RSD 1,4%)	93,9		Ja
7566	4,85 (n=3; RSD 1,5%)	97,0	111,9 (n=2; RSD 7,1 %)	Ja (Analysecertificaat Nee)
7568	4,81 (n=3; RSD 0,4%)	96,2		Ja

Alle gehalten voldoen aan de REFPA eis.

Het analysecertificaat van RegiLabs BV geeft een te hoog gemiddeld gehalte aan met een grote spreiding van (RSD 7,1%). Het certificaat geeft geen conclusie maar plaatst de opmerking: “De resultaten zijn telefonisch besproken!”. Wat er besproken is en wat de getrokken conclusies zijn is nergens te achterhalen.

Aan het analysecertificaat is een analyserapport van RegiLabs toegevoegd met testen voor de uniformiteit van massa en het gehalte (n=10). Het chargenummer wijkt echter af van dat van het ingezonden product.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de kwaliteit van de melatonineproducten voldoet aan de eisen.

Opm: Bij product 7566 (Melatonine 5 mg tabletten) is bij analyse door RegiLabs BV een “out of specs” (OOS) ten aanzien van het gehalte geconstateerd. Het is onduidelijk wat het OOS beleid is geweest en waarom deze charge alsnog is goedgekeurd.

DEELRAPPORTAGE 9

Onderdeel Ergotamine/Coffeïne/Cyclizine

Data

Bemonstering	:	september 2004
Uitvoering	:	december 2004
Deelrapportage	:	maart 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Ergocoffeïnezetpillen en -capsules, alsmede ErgoCyCoffeïnezetpillen.

De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd. Het onderzoek op de microbiële zuiverheid is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

In Tabel 1 is een lijst opgenomen van de bemonsterde producten.

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearchiveerd.

Tabel D.9.1 De aangevraagde monsters

KCF code	Vorm	Declaratie mg ergo/cycl/cof	Product gegevens
7572	Zetpillen	0.5/0/50	<u>Ergocoffeïnezetpillen 0,5 mg/50mg</u> Batch nr. 030904mh02 exp. 030905 Batchgrootte 100
7580	Capsules	1/0/100	<u>Ergocoffeïne capsule 1/100</u> Batch nr. 14165/04D09012 exp. 04-2007 Batchgrootte 1000
7581	Zetpillen	1/50/100	<u>ErCyCof zetpil 1/50/100</u> Batch nr. 14564/04H20010 exp. 08-2005 Batchgrootte 5000
7584	Zetpillen	1/0/100	<u>Ergocoffeïne zetpillen 1 mg / 100 mg FNA</u> Batch nr. 40402 exp. 04/2005 Batchgrootte 100

Onderzoeksprotocol

Het protocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.9.2.

“Ergocoffeïne zetpillen” is een FNA-preparaat. De specificaties zijn derhalve gebaseerd op deze FNA-eisen. Tevens zijn de algemene FNA en Ph.Eur.-eisen voor zetpillen, toegepast.

“Ergocoffeïncapsules” is geen FNA-preparaat. De “Ergocofcyclizinecapsules” staan wel beschreven in het FNA, derhalve zijn de specificaties hierop gebaseerd. Tevens zijn de algemene Ph.Eur.-eisen voor zepillen en capsules. De eisen ten aanzien van het uiterlijk zijn overgenomen uit het meegeleverde bereidingsprotocol/analysecertificaat.

Aangezien het gehalte aan ergotamine minder dan 2 % van de massa bedraagt (dit geldt zowel voor de zepil als de capsule), dient ook de gelijkmatigheid van gehalte te worden bepaald.

Tabel D.9.2 Onderzoeksprotocol

Onderzoeksparemeter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Gehalte berekend als zuivere stof. c. Vermelding houdbaarheid en bewaarcondities
<u>Beoordeling bereidings-protocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Disintegration</u>	Ph.Eur.	max. 30 minuten (capsules + zepillen)
<u>Uniformiteit van massa</u>	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.5	Zepillen: - Max. 2 v/d 20 > 5 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 0 v/d 20 > 10 % v/h gemiddelde afwijkt. Capsules: - Max. 2 v/d 20 > 10 % v/h gem. inhoud afwijkt. - Max. 0 v/d 20 > 20 % v/h gem. inhoud afwijkt.
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur. (2.6.12/2.6.13)	5.1.4. Category 3 A
<u>Ergotamine tartraat</u> Identificatie	DLC (FNA) HPLC (KCF-SAM)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM)	90 – 110 % (Refpa)
Uniformiteit van gehalte	Eur.Ph. 5 ^{de} editie §2.9.6 B HPLC (KCF-SAM)	Voor Capsules en Zepillen - Max. 1 v/d 10 > 15 % v/h gemiddelde afwijkt. - Max. 0 v/d 10 > 25 % v/h gemiddelde afwijkt.
<u>Cyclizine HCl</u> Identificatie	DLC (FNA) HPLC (KCF-SAM)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM)	90 – 110 % (Refpa)
<u>Coffeïne</u> Identificatie	DLC (FNA)	Komt overeen met referentie
Gehalte	HPLC (KCF-SAM)	90 – 110 % (Refpa)

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken).

Resultaten

Beoordeling verpakking/etiket

Tabel D.9.3 Beoordeling verpakking/etiket

Order	Soort	Etiketring op de verpakking				
		Bereider	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid/ Bewaarcondities	Inhoud
7572	Zetpillen in blisterverpakking en kartonnen omdoos	ja	Ergocoffeïne 0,5 mg/50 mg	030904mh02	030905/ in koelkast	n.v.
7580	Capsules in plastic pot	ja	Ergocoffeïne 1/100	14165/04D09012	EXP 04-2007/ n.v.	30 stuks
7581	Zetpillen in blisterverpakking en kartonnen omdoos	ja	ErCyCof 1/50/100 mg	14564/04H20010	EXP 08-2005/ koelkast	10 stuks
7584	Zetpillen in blisterverpakking en kartonnen omdoos	ja	Ergocoffeïne 1 mg/100 mg	40402 exp. 04/2005	EXP 04/2005/ in de koelkast bewaren	n.v.

n.v. = niet vermeld

Niet alle verpakkingen/etiketten voldoen aan de eisen vermeld in REFPA. Bij het product met ordernummer 7580 ontbreekt de bewaarconditie.

Beoordeling bereidingsprotocol

Voorlopige inventarisatie ingezonden protocollen en certificaten

Ordernummer 7572

Er is een bereidingsprotocol voor 100 stuks ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Ordernummer 7580

Er is een bereidingsprotocol voor 1.000 stuks ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is ook een analysecertificaat ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7581

Er is een bereidingsprotocol voor 5.000 stuks ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd.

Er is ook een analysecertificaat ingezonden (gegevens verwerkt in de resultaten tabellen).

Ordernummer 7584

Er is een bereidingsprotocol voor 100 stuks ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Een analysecertificaat is niet ingezonden.

Een inhoudelijke beoordeling volgt later.

Fysische metingen

Tabel D.9.4 Fysische metingen

Ordernr.	Uiteen- valtijd min.	Gemiddeld gewicht		Spreiding gewicht		Voldoet ja/nee
		mg	An.cert. mg	%	An.cert. %	
7572	14-16	2068,5	n.a.	93,2 - 102,2	n.a.	ja
7580	2-3	214,4	214,0	97,4 - 103,6	2,04 (%RSD)	ja
7581	15-17	2144,1	2145	99,6 - 100,4	0,25 (%RSD)	ja
7584	13-16	2675,3	n.a.	99,2 - 100,4	n.a.	ja

n.a. = niet aanwezig

Alle producten voldoen aan de eisen ten aanzien van uiteenvaltijd en uniformiteit van massa.

Microbiologische zuiverheid

De test op de microbiologische zuiverheid is uitgevoerd conform Ph.Eur. 2.6.12/2.6.13 en de eisen zijn in overeenstemming met Ph.Eur. 5.1.4. "Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations"

De zepillen dienen te voldoen aan categorie 3 A ("preparations for oral and rectal administration").

Beide producten voldoen aan de gestelde eisen ten aanzien van de microbiële zuiverheid.

Coffeïne, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In alle producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van coffeïne.

Gehalte

De monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het voorschrift van het FNA "Ergocoffeïnezetpillen" (april 2004). Voor de HPLC methode is gebruik gemaakt van een standaard analysemethode UV-TOX (SAM/TOX/0001 versie 2.0). Voor de resultaten, zie Tabel D.9.5.

Tabel D.9.5 Coffeïne gehalte

Ordernr.	gehalte mg/stuk	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7572	44,0*	88,0		Nee
7580	98,6	98,6	94,6	Ja
7581	98,5	98,5	100,4	Ja
7584	95,3	95,3		Ja

* De meetwaarde is getoetst conform de ILAC -Guideline: 'Guidelines on Assessment and Reporting of Compliance with Specifications en de OMCL-Guideline: 'Evaluation and reporting of results. De evaluatie bestaat uit het toetsen van de verkregen RSD met tabelwaarden. De meting kan acceptabel (evt. na uitbreiding van het aantal meetwaarden) of niet acceptabel zijn. Na uitbreiding van het aantal meetwaarden naar n=4 was het meetresultaat acceptabel in het licht van beide guidelines.

Monster 7572 voldoet niet aan de vrijgifte-eis van het gehalte. Mogelijk is coffeïnum monohydricum in plaats van coffeïnum gebruikt. De Europese Farmacopee heeft voor beide een monografie. Op het bereidingsprotocol en op de weegstrookjes is geen nader informatie aangetroffen. Herberekend als monohydricum geeft 48,1 mg/stuk ~ 96.2 % van de declaratie. De overige producten voldoen aan de gestelde eis.

Cyclizine HCL, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In het product zijn de testen positief voor de aanwezigheid van cyclizine.

Gehalte

De monstervoorbereiding is uitgevoerd conform de voorschriften van het FNA “Ergocofcyclizinecapsules” (september 1997) en “Ergocoffeïnezetpillen” (april 2004). Voor de HPLC methode is gebruik gemaakt van een standaard analysemethode UV-TOX (SAM/TOX/0001 versie 2.0). Voor resultaten zie Tabel D.9.6.

Tabel D.9.6 Cyclizine HCl gehalte

Ordernr.	gehalte mg/stuk	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7581	51,2	102,4	100,6	Ja

De zetpillen voldoen aan de eis voor het cyclizine HCl-gehalte.

Ergotamine tartraat, Identiteit, Gehalte en Uniformiteit van gehalte

Identificatie

- UV spectra dienen overeen te komen met het spectrum van een referentiestandaard
- DLC: De rf waarden en kleuren van referentie en monsters dienen met elkaar overeen te komen.

In alle producten zijn de testen positief voor de aanwezigheid van ergotaminetartraat.

Gehalte

De monstervoorbereiding is uitgevoerd conform het voorschrift van het FNA “Ergocoffeïne zetpillen” (april 2004). Voor de HPLC methode is gebruik gemaakt van een standaard analysemethode UV-TOX (SAM/TOX/0001 versie 2.0). Voor resultaten zie Tabel D.9.7.

Tabel D.9.7 Ergotaminetartraatgehalte en Uniformiteit van gehalte

Ordernr.	gehalte	gehalte t.o.v.	Analyse	uniformiteit	Afwijkingen	Uniformiteit	Voldoet Ja/nee
	mg/stuk	de gedecl. waarde (%)	Certificaat %	% (n=10)	> 15 %	Analyse Certificaat	
7572*	0,45 ^(**)	90,0*	n.a.	96 - 102*	0	n.a.	Ja
7580	0,97	97,3	94,4	93 - 106	0	2,0 (%RSD)	ja
7581	1,08	107,6	103,4	98 - 101	0	2,5 (%RSD)	ja
7584	0,96	95,6	n.a.	82 - 107	1	n.a.	ja

n.a.=niet aanwezig

*In verband met een extractie fout is het aantal waarnemingen 9 i.p.v. 10.

** De meetwaarde is getoetst conform de ILAC -Guideline: 'Guidelines on Assessment and Reporting of Compliance with Specifications en de OMCL-Guideline: 'Evaluation and reporting of results'. De evaluatie bestaat uit het toetsen van de verkregen RSD met tabelwaarden. De meting kan acceptabel (evt. na uitbreiding van het aantal meetwaarden) of niet acceptabel zijn.

Het gehalte aan ergotaminetartraat en de Uniformiteit van gehalte voldoen voor alle producten aan de gestelde eisen.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de producten met ergotamine/cyclizine/coffeïne met één uitzondering voldoen aan de eisen.

- Eén product voldoet niet aan de vrijgifte-eis van gehalte aan coffeïnum, mogelijk is hier coffeïnum monohydricum gebruikt bij de bereiding; herberekend als monohydricum geeft 48,1 mg/stuk ~ 96,2 % van de declaratie.

De etikettering van de preparaten is niet altijd volledig: Bij het product met ordernummer 7580 ontbreekt de bewaarconditie.

DEELRAPPORTAGE 10

Onderdeel Thalidomide

Data

Bemonstering	september 2004
Uitvoering	: december 2004
Deelrapportage	: februari 2005

Inleiding

Dit deelrapport bevat de resultaten van de bemonsterde Thalidomidecapsules. De monsters werden aangeleverd bij het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten van het RIVM (RIVM-KCF), afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek (KFO) waar het praktisch onderzoek werd uitgevoerd.

Aanpak van het onderzoek

Bemonstering

Er is één product ontvangen:

7573

Thalidomide 50 mg. capsules
Batch nr. 01071004-02 exp. 21/10/2007
Batchgrootte 500 capsules

Na afloop van het onderzoek zijn de monsters volgens de KCF-procedure (3 jaar na ontvangst) gearhiveerd.

Onderzoeksprotocol

Het onderzoeksprotocol van dit onderzoek is tabellarisch weergegeven in Tabel D.10.1. Het product is geen FNA-preparaat. Het onderzoeksprotocol is daarom gebaseerd op de algemene eisen van het REFPA, het FNA en de Europese Farmacopee.

Tabel D.10.1 Onderzoeksprotocol

Onderzoekparameter	Methode	Eisen
<u>Beoordeling verpakking</u>	Refpa	Refpa eisen: a. Benaming van het geneesmiddel b. Opgave farmacopee, aan de voorschriften waarvan het geneesmiddel voldoet c. Gehalte, berekend als zuivere stof. d. Houdbaarheidstermijn e. Bewaarcondities
<u>Beoordeling bereidingsprotocol</u>	Beschrijving van aangetroffen documenten	
<u>Uiterlijk capsules</u>	Visuele inspectie Meting van dikte (d) - diameter (dm) of lengte (l)	Informatief
<u>Uiteenvaltijd</u>	Ph. Eur.	? 30 minuten
<u>Uniformiteit van Massa</u>	Ph. Eur.	max. 2 op 20: $\pm 10\%$ geen $\pm 20\%$
<u>Microbiologische zuiverheid</u>	Ph.Eur.	5.1.4. Category 3 A
<u>Thalidomide</u> Gehalte	HPLC-DAD (eigen methode)	90 – 110 % (Refpa)
Identificatie	DLC (USP) HPLC-DAD (eigen methode)	Komt overeen met referentie
<u>Optische rotatie</u>	Polarimetrie (eigen methode)	Informatief

Refpa = Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken)

Resultaten

Beoordeling verpakking

Tabel D.10.2 Beoordeling verpakking

Order	Soort	Etikettering op de verpakking						
		Bereider	Samenstelling volledig ja/nee	Werkzame stof	Batchnr.	Houdbaarheid	Bewaarcondities	Inhoud
7573	Wit plastic potje	ja	ja	Thalidomide 50 mg	01072004-02	21-10-2007	nee	60 caps.

Het product heeft een officiële monografie in de USP 27 “Thalidomide Capsules”. Op de verpakking ontbreekt de verwijzing; ook de bewaarcondities ontbreken.

Beoordeling bereidingsprotocol

Ordernummer 7573

Er is een bereidingsprotocol voor 500 capsules ingezonden met gebruikte grondstoffen en weeggegevens.

Alle protocollen zijn waarnodig gedateerd en geautoriseerd. Er is een analysecertificaat ingezonden.

De inhoudelijke beoordeling volgt later.

Uiterlijk van de eenheden

Tabel D.10.3 Beoordeling uiterlijk

Ordernr.	Vorm	Afmetingen ¹ in mm.	Uiterlijk en kleur	Uiterlijk inhoud
7573	Capsule	l=19,2 di=6,4	Transparant, kleurloos	Wit poeder

¹ l=lengte d=diameter di=dikte

Uiteenvaltijd

Tabel D.10.4 Beoordeling uiteenvaltijd

Ordernr.	Uiteenvaltijd eis in min.	Uiteenvaltijd gevonden in min.	Analyse certificaat in min.	Voldoet ja/nee
7573	30	< 1	niet verricht	ja

De uiteenvaltijd van de capsules dient te voldoen aan de Ph.Eur.-eisen.

Uniformiteit van massa

Tabel D.10.5 Uniformiteit van massa

Ordernr.	Gemiddelde massa (RSD) (n=20 in mg)	% v.d. decl.	Spreiding massa in % van het gemiddelde	Ph.Eur. Criterium	Analyse certificaat Hele capsule (n=6 in mg)	Voldoet Ja/Nee
7573	181,5 (3,1 %)	98,1	95,7 - 108,9	max. 2 op 20: ± 10 % geen: ± 20 %	260 mg #	Ja

#: Theoretisch gewicht capsule inhoud: 185 mg.

Microbiologische zuiverheid

De uitvoering van de test op de microbiologische zuiverheid, conform Ph.Eur. 5.1.4. Category 3 A, is uitbesteed aan de firma Bactimm te Nijmegen.

Het onderzochte product voldoet aan de gestelde eisen, zie onderstaande tabel.

Tabel D.10.6 *Microbiologische zuiverheid*

Ordernr.			
7573	Eis: Aer.Bact. max. 1000/g Gevonden: < 10 Conclusie: voldoet	Eis: Funghi: max. 100/g Gevonden: < 10 Conclusie: voldoet	Eis: E.coli: absent Gevonden: absent Conclusie: voldoet

Optische rotatie

Thalidomide (α -phthalimidoglutaramide) bevat een chiraal centrum en wordt meestal toegepast als racemaat van dextro (R)- and levo (S)-thalidomide. Enkel het R-enantiomeer bezit het gewenste kalmerende en slaap opwekkende eigenschappen, terwijl de S-enantiomeer het teratogeen effect veroorzaakt. In oplossing (in vitro en in vivo) van een van de enantiomeren zal echter snel een racemisch mengsel gevormd worden, derhalve zal een verondersteld nadelig effect van de S-enantiomeer ook optreden wanneer alleen het R-enantiomeer wordt gegeven.¹

Om vast te kunnen stellen of hier het racemaat of een van de enantiomeren is toegepast is de optische rotatie gemeten in dimethylformamide volgens de bij KCF gebruikelijke methode.

De theoretische waarde voor de specifieke rotatie van beide enantiomeren is ca. +63° en -63°. De gevonden waarde was -3,0°, zodat geconcludeerd kan worden dat hier sprake is van een racemisch mengsel.

¹ Eriksson, Bjorkman et al. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*; Vol 7, ISS 1, 1995, p44-52.

Thalidomide, Identiteit en Gehalte

Identificatie

- DLC: Rf-waarde komt overeen met de referentie.
- HPLC-DAD: Retentietijd en spectrum komen overeen met de referentie.

De testen zijn positief voor de aanwezigheid van thalidomide.

Gehalte

Verricht met HPLC-DAD (UVTOX systeem).

Tabel D.10.7 Thalidomidegehalte

Ordernr.	gehalte (mg/stuk)	gehalte t.o.v. de gedecl. waarde (%)	Analyse certificaat %	Voldoet Ja/nee Eis: 90-110 % v/d gedecl. waarde
7573	49,3 (n=2; RSD 0,7%)	98,6	96 en 97	Ja

Het gehalte voldoet aan de REFPA eis.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat de chemisch-farmaceutische kwaliteit van de Thalidomide capsules voldoende is, maar ten aanzien van de etikettering niet voldoet:

- de verwijzing naar de USP ontbreekt.
- de bewaarconditie is niet vermeld.

Bijlage 2

WINAp richtlijn “Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding”(LNA-procedure P01-1)

Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding

filenaam	:	P01-1	opgesteld door	:	WINAp/LNA
versie	:	3/1103	goedgekeurd door	:	

PROCEDURE BEOORDELING AANVRAAG VOOR APOTHEEKBEREIDING

Principe

De apotheker honoreert elke verantwoorde medicatieopdracht. Als het voorgeschreven middel niet als zodanig verkrijgbaar is, zorgt de apotheker dat het wordt bereid (NAN 5.1.0., ZAN 4.1).

De apotheker beoordeelt de voorgeschreven samenstelling van een apotheekbereiding, opdat de werkzaamheid, veiligheid en patiëntvriendelijkheid van het afgeleverde geneesmiddel zijn gewaarborgd (NAN 5.2.1.).

Onder "Het maken van een ontwerp voor samenstelling en bereidingsvoorschrift ..."; het beoordelen van de farmacotherapeutische rationaliteit en veiligheid dient hierin te zijn aangegeven (GMP-Z Z1.1).

Bij het bereiden van geneesmiddelen gaat de voorkeur uit naar landelijk (FNA) of lokaal gestandaardiseerde bereidingen. Voor een niet-gestandaardiseerde bereiding zijn (per definitie) onvolledige waarborgen aanwezig dat een deugdelijk preparaat wordt afgeleverd. De risico's daarvan moeten in overleg met de voorschrijver worden afgewogen tegen het niet afleveren van het gevraagde preparaat. In de afweging speelt de farmacotherapeutische waarde van het preparaat een belangrijke rol. Daarnaast moet echter met farmaceutisch-technische, ARBO-, milieu- en organisatorische aspecten rekening worden gehouden.

Deze procedure beschrijft de stappen die achtereenvolgens worden doorlopen, om tot een beslissing over wel of niet bereiden te komen.

GERELATEERDE DOCUMENTEN

- [Arbo-aspecten bij aanvraag voor apotheekbereiding](#)
- [Validatie bereidingswijze niet-gestandaardiseerde, individuele bereidingen](#)
- [Chargebereidingsvoorschrift, opstellen nieuw CBV](#)
- [Receptbereidingsvoorschrift, opstellen en gebruik](#)
- [Toelichting op procedure Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding](#)
- [Beoordeling aanvraag niet-gestandaardiseerde bereiding \(eenvoudig formulier\)](#)
- [Beoordeling aanvraag apotheekbereiding \(uitgebreid formulier\)](#)

Definities

Gestandaardiseerde apotheekbereidingen zijn bereidingen die routinematig in de apotheek worden uitgevoerd als voorraadbereiding of als individuele bereiding en waarvoor voldoende waarborgen aanwezig zijn om de kwaliteit te kunnen garanderen, zowel van de samenstelling als van het bereidingsvoorschrift.

Niet-gestandaardiseerde apotheekbereidingen zijn bereidingen waarvoor geen goed onderzochte samenstelling en/of goed onderzocht (en gevalideerd) bereidingsvoorschrift beschikbaar zijn.

De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt bepaald door het toepassen van de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid, gebruiksgemak, kwaliteit van leven [1].

Een apotheekbereiding is vervangbaar als er een alternatief aanwezig is met tenminste dezelfde therapeutische waarde.

Werkwijze

1. Farmacotherapie

a. Vaststellen therapeutische waarde

Stel de therapeutische waarde van de aangevraagde apotheekbereiding vast. Hulpmiddelen hiervoor zijn:

- Farmacotherapeutisch Kompas
- Dermatica op recept
- Lokale of regionale formularia
- Eerdere beoordelingen van aanvragen voor apotheekbereiding
- FNA
- Informatorium Medicamentorum

b. Beoordelen van de therapeutische vervangbaarheid.

- Ga na of er voor de patiënt een geneesmiddel is met een grotere therapeutische waarde.
- Zo ja: geef aan het geneesmiddel met de grotere therapeutische waarde de voorkeur en leg dit oordeel als advies aan de voorschrijver voor. Geef het advies dringend als het geneesmiddel op grond van twijfel over veiligheid en werkzaamheid niet dient te worden voorgeschreven.
- Zo nee, ga verder met 2.

2. Bereiding

a. Farmaceutisch-technische kwaliteit

- Ga na of er voor de aangevraagde apotheekbereiding een alternatief is in de vorm van een geregistreerd handelspreparaat.
- Zo ja, geef aan het geregistreerd handelspreparaat de voorkeur op grond van een beter gewaarborgde kwaliteit.
- Ga na of voor de aangevraagde apotheekbereiding een landelijk of lokaal gestandaardiseerde samenstelling en bereidingsvoorschrift bestaat.
- Zo ja, ga uit van de landelijk of lokaal gestandaardiseerde samenstelling en bereidingswijze.
- Maak zelf een voorlopig ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift als voor de aangevraagde apotheekbereiding geen gestandaardiseerde samenstelling en bereidingswijze bestaat.
- Ga na of de benodigde randvoorwaarden voor de bereiding (geschoold en geroutineerd personeel, apparatuur, ruimten) in voldoende mate aanwezig zijn, dan wel via uitbesteding zijn te realiseren.
- Ga na of de benodigde grondstoffen verkrijgbaar zijn in voldoende kwaliteit.
- Ga na of analyse mogelijk is.
- Beoordeel de farmaceutische ontwerpkwaliteit van de aangevraagde apotheekbereiding; hulpmiddelen hiervoor zijn de LNA-procedures per farmaceutische vorm (F-serie). Schat de kansen op onvoldoende farmaceutische kwaliteit.

b. Beoordeling ARBO-aspecten

- Beoordeel de ARBO-aspecten van de aangevraagde apotheekbereiding, zoals de mate en het type toxiciteit van de stoffen, de blootstelling en het gezondheidsrisico. Zie de procedure **Arbo-aspecten bij aanvraag voor apotheekbereiding**.

c. Beoordeling milieuaspecten

- Beoordeel de schade voor het milieu tengevolge van het uitvoeren van de aangevraagde apotheekbereiding. Aspecten hiervan zijn:
- het chemisch afval (type en verwerking)
- materiaal verpakking (type, mogelijkheid tot scheiding en recycling).

3. Risicoafweging

- Maak een afweging van de risico's van een eventueel onvolledig onderzochte ontwerp- en productkwaliteit (zie onder f), tegen het niet beschikbaar zijn van de bereiding voor de patiënt. Betrek daarbij de ARBORisico's (zie onder 2b) en de milieurisico's (zie onder 2c).
- Beslis of de aangevraagde apotheekbereiding zal worden uitgevoerd (zie de toelichting).
- Overleg bij een negatief besluit met de voorschrijver over een alternatief.
- Documenteer de argumentatie, ook die van de voorschrijver en de beslissing. (zie als voorbeelden een eenvoudig en een uitgebreider formulier)

Literatuur

Farmacotherapeutisch Kompas. Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Editie 2000/2001: 21-4.

Bijlage 3

Beoordeling ratio uitbesteding bereiding

Tabel B.3.1 Relevante beoordelingsaspecten bepaling ratio uitbesteding

HTT 5 / 0,050 / 0,1% crème		N	LNA-helptdesk	J (gescheiden toedienen)	J (gescheiden toedienen)	nvt		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Paracetamol/codeïne 1000/30mg zetp		J	FNA april 2004	N	nvt	N		N	N	N	N	N	N
Lithiumcarbonaat 200 mg capsules		J	FNA januari 2003	J (tablet, PCH of ratiopharm)	J (2 x 100mg capsule FNA)	N		J	N	N	N	N	J
Prednisolon 2,5 mg tabletten		J	FK	J	J	nvt		N	N	N	N	N	N
Atropinesulfaat 0,25 mg tabletten		J (intramuraal)	IM / PW	N	N	J (LNA-med.)		N	N	N	N	N	N
TCA vaselinecetomacrogolcr 0,1%		J	FNA	N	J	N		N	N	N	N	N	N
Deptropine 0,1 mg/ml drank		N	FNA	nvt	nvt	nvt		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Melatonine 25 mg tabletten		N	FK / IM	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
DHEA 30 mg capsules		N	IM	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Melatonine 5 mg tabletten		N	FK	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Melatonine 5 mg capsules		N	FK	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
7-oxo-DHEA 50 mg tabletten		N		N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Triamcinolon 0,1% in lanettezalf		J	IM / FNA	N	J	N		N	N	N	N	N	N
Ergocoffeine 1mg/ 100 mg zetpillen		J	FNA	N	nvt	N		N	N	N	N	N	N
Thalidomide 50 mg capsules		J	IM	N	N	N		J	J	N	N	J	J
Prednisolon 2 mg tabletten		J	FNA	N	J (drank)	N		N	N	N	N	N	N
Ethinylestradiol 5 mg tabletten		N	IM	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Ercycof 1/50/100 mg zetpillen		N	FK	N	N	N		nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Ergocoffeine 1 mg / 100 mg capsules		J	PW / FNA	N	N	J		N	N	N	N	N	N

Verklaring van de in de Tabel B.3.1 vermelde gegevens

J = Ja

N = Nee

n.v.t = niet van toepassing

FARMACOTHERAPIE	
rationeel	J: De rationaliteit van het preparaat is terug te vinden in (o.a.) ondergenoemde literatuur, N: In geen van de geraadpleegde bronnen is ratio voor deze therapie gevonden.
bron	voornaamste bron(nen)* (andere bronnen bevestigen gevonden informatie)
BEREIDING	
vervangbaar door geregistreerd preparaat	J: Er is een geregistreerd handelspreparaat dat gebruikt kan worden N: Er is géén geregistreerd handelspreparaat beschikbaar nvt: Als het preparaat farmacotherapeutisch <i>niet</i> -rationeel geacht wordt, is er niet gekeken naar mogelijke vervanging.
vervangbaar door FNA-preparaat	J: Er is een FNA preparaat dat als alternatief voorgesteld kan worden. N: Er is geen FNA preparaat dat als alternatief voorgesteld kan worden. n.v.t.: Als het preparaat farmacotherapeutisch <i>niet</i> -rationeel geacht wordt, is er niet gekeken naar mogelijke vervanging. <i>óf:</i> Het gaat om een FNA preparaat.
vervangbaar door andere gestandaardiseerde bereiding	J: Er is een gestandaardiseerd voorschrift bekend, afkomstig uit een bron anders dan het FNA, dat dit preparaat kan vervangen (bv. een LNA-mededeling) N: Er is geen ander gestandaardiseerde bereiding bekend. n.v.t.: Als het preparaat farmacotherapeutisch <i>niet</i> -rationeel geacht wordt, is er niet gekeken naar mogelijke vervanging.
RATIONALE VOOR UITBESTEDEN	
<i>algemeen</i>	n.v.t.: Er is geen ratio tot bereiden van dit product gevonden bij de vorige punten. Uitbesteden is niet aan de orde.
ARBO-aspecten mogelijk relevant	J: Eén van de bestanddelen van het preparaat vereist extra voorzorgsmaatregelen bij de bereiding. N: Er zijn geen extra voorzorgsmaatregelen nodig.
milieuaspecten mogelijk relevant	J: Vanwege de aard van de te verwerken stof heeft de bereiding mogelijk risico voor het milieu. Uitbesteden kan dit risico verkleinen. N: Er zijn geen milieu aspecten die de bereiding in de apotheek onverantwoord maken.
houdbaarheid mogelijk relevant	J: Er is een verschil in houdbaarheid tussen de eigen bereiding en het product dat bij de grote bereider besteld kan worden. N: Er is geen verschil in houdbaarheid.
leverbaar/leversnelheid mogelijk relevant	J: Het gaat om een preparaat dat vaak dezelfde dag nog nodig is. De wachttijd kan de therapie beïnvloeden. N: Een wachttijd voor de patiënt (afhankelijk van de leversnelheid van de bereider) is geen reden om de bereiding niet uit te besteden.
bereidingstijd mogelijk relevant	J: Het uitvoeren van de bereiding kost veel tijd. Door uitbesteden kan deze tijd gebruikt worden voor andere zaken. N: De bereidingstijd wordt geen beperking geacht voor het zelf uitvoeren van de bereiding
beschikbaarheid bereidingsfaciliteiten	J: Er zijn speciale bereidingsfaciliteiten nodig om de bereiding uit te kunnen voeren (zoals een stofwerkbank of een steriele ruimte). N: De bereiding kan in principe in elke apotheek met een bereidingsafdeling uitgevoerd worden.

* zie einde van hoofdstuk 5

