

Kleinschalige apothekerbereiding en de Europese Farmacopee

Gelijkmatigheid van doseereenheden als voorbeeld van een implementatieprobleem

Rik Wagenaar
3 april 2013



Geneesmiddelenwet art. 18 lid 5

De apotheker mag op kleine schaal geneesmiddelen bereiden voor eigen patiënten.



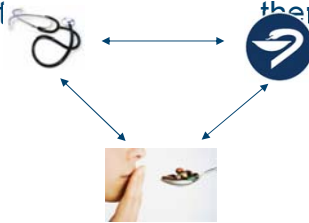
Maatwerk verbetert therapietrouw maar brengt ook **verantwoordelijkheden** met zich mee!



Verantwoordelijkheid: kwaliteit van zorg

Actoren voor een succesvolle behandeling:

- Voorschrijver/apotheker: effectief, veilig en doelmatig
- Apotheker: beschikbaar en kwaliteit
- Patiënt: therapietrouw



Bereiden voor eigen patiënten

Bereidingsfunctie is een zorgfunctie:

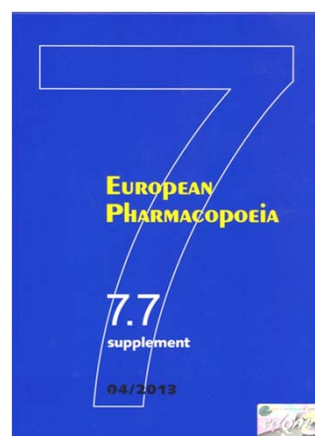
- onderbouwing nodig voor werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid
- apotheker heeft de professionele vrijheid en verantwoordelijkheid om de beschikbaarheid van het middel af te wegen tegen de veiligheid
- grote winst aan zorgkwaliteit kan concessie aan productkwaliteit rechtvaardigen (niet gestandaardiseerd is minder onderzocht)

Besluit Geneesmiddelenwet art.2

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

Europese farmacopee

- Kwaliteit
 - Substances for Pharmaceutical Use
 - grondstofmonografieën
 - monografieën Dosage Forms
- Verankering apotheekbereiding
 - monografie pharmaceutical preparations (april 2013)



04/2013:2619

PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

DEFINITION

Pharmaceutical preparations may be licensed by the competent authority, or unlicensed and made to the specific needs of patients according to legislation. There are 2 categories of unlicensed pharmaceutical preparations:

- extemporaneous preparations, i.e. pharmaceutical preparations individually prepared for a specific patient or patient group, supplied after preparation;
- stock preparations, i.e. pharmaceutical preparations prepared in advance and stored until a request for a supply is received.

04/2013:2619

PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

~~ETHICAL CONSIDERATIONS~~ AND GUIDANCE IN THE PREPARATION OF UNLICENSED PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

The underlying principle of legislation for pharmaceutical preparations is that, subject to specific exemptions, no pharmaceutical preparation may be placed on the market without an appropriate marketing authorisation. The exemptions from the formal licensing requirement allow the supply of unlicensed products to meet the special needs of individual patients.

Medicatie voor kinderen



KNMP

Voorbeeld: kind met gedragsstoornis (1)

- Kinderformularium: therapie met aripiprazol
 - startdosis 2,5 mg/dag
 - op geleide van effect eens in de 1 à 2 weken ophogen met 2,5 mg tot gewenst effect is bereikt
 - alleen tabletten 10, 15 en 30 mg in de handel

→ Kleinschalige apothekbereiding vereist

KNMP

Voorbeeld: kind met gedragsstoornis (2)

stel apotheek bereidt 100 capsules aripiprazol 2,5 mg:

bijv.

- 90 voor ter hand stelling
- 10 voor keuring

hoe wordt de kwaliteit gegarandeerd?



KNMP

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.7

04/2013:2619

PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

In considering the preparation of an unlicensed pharmaceutical preparation, a suitable level of risk assessment is undertaken.

The risk assessment identifies:

- the criticality of different parameters (e.g. quality of active substances, excipients and containers; design of the preparation process; extent and significance of testing; stability of the preparation) to the quality of the preparation; and
- the risk that the preparation may present to a particular patient group.

KNMP

Spanningsveld:

1. gehalte en gelijkmatigheid doseereenheden
2. stabiliteit
3. grootte steekproef vs. chargegrootte



1. Gehalte en gelijkmatigheid doseereenheden

Besluit Geneesmiddelenwet art. 3:

De hoeveelheid van een werkzaam bestanddeel van een in de apotheek bereid geneesmiddel wijkt niet meer dan 10% af van de hoeveelheid van dat bestanddeel dat op de verpakking is vermeld.

Europese Farmacopee 2.9.40

gelijkmatigheid van doseereenheden beoordeeld op basis van acceptance value (AV, eis $\leq 15,0$):

$$AV = M - X + k \times s$$

M= 98,5 < declaratie < 101,5

X= gemiddeld gehalte (%)

k = acceptatieconstante

s = standaarddeviatie



1. Gehalte en gelijkmatigheid doseereenheden

Stel analyseresultaat van 10 capsules (%):

98,4	92,4	90,2	100,2	100,6
90,3	105,8	102,3	96,7	90,0

Gemiddeld gehalte X ($n=10$): 96,7%; standaarddeviatie s : 5,7%

2.9.40 eis: $AV \leq 15,0$

berekening: $AV = (98,5-96,7) + 5,7 \times 2,4 = 15,5$

resultaat: charge voldoet nog niet: 20 capsules extra testen (tot $n=30$)

Ter vergelijking: 2.9.6 content uniformity (oude test):

eis: binnen 85-115% resp. 75-125% van het gemiddeld gehalte

berekening: 82,2%-111,2%; alles binnen 85-115%, charge voldoet

Conclusies: 2.9.40 is strenger dan 2.9.6 door afhankelijkheid X :
eerder afkeuring naarmate X lager is



2. Stabiliteit

Stel analyseresultaat van 10 capsules (%):

98,4	92,4	93,4	100,2	100,6
90,3	104,3	102,3	96,7	90,0

Gemiddeld gehalte X ($n=10$): 96,9%; Standaarddeviatie s : 5,1%

Na 1 jaar is het gemiddeld gehalte 94,9% door 2% ontleding.

Gelijkmatigheid van doseereenheden 2.9.40:

berekening bij vrijgifte: $AV = (98,5-96,9) + 5,1 \times 2,4 = 13,8$

eis: $AV \leq 15,0$

resultaat: charge voldoet bij vrijgifte

berekening na 1 jaar: $AV = (98,5-94,9) + 5,1 \times 2,4 = 15,8$

eis: $AV \leq 15,0$

resultaat: charge voldoet niet meer



2. Stabiliteit

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.7

04/2013:2619

PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Uniformity (2.9.40 or 2.9.5/2.9.6). Pharmaceutical preparations presented in single-dose units comply with the test(s) as prescribed in the relevant specific dosage form monograph. If justified and authorised, general chapter 2.9.40 can be applicable only at the time of release.

 KNMP

3. Grootte steekproef vs. chargegrootte

- Ph. Eur. 7.7:
 - 2.9.47 Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes
beschrijft mogelijkheid om op basis van steekproef ≥ 100 eenheden vast te stellen of charge voldoet aan 2.9.40
 - Ph.Eur. voorziet niet in mogelijkheid voor kleinere steekproef bij kleine chargegroottes, zoals bij apotheekbereiding

 KNMP

3. Grootte steekproef vs. chargegrootte

Probleem: analyse van 10 eenheden is bij kleine charges
relatief grote inspanning

Oplossing LNA: verkleining van de steekproefomvang door
aanscherping van de criteria

Variant	n1	k1	n2	k2
n=10/20	10	2.4	30	2.0
n=8/12	8	2.6	20	2.0
n=7/13	7	2.8	20	2.0
n=6/14	6	3.0	20	2.0
n=5/15	5	3.2	20	2.0

Spanningsveld:

1. gehalte en gelijkmatigheid doseereenheden
 - eis is strenger geworden
 - geen oplossing
2. stabiliteit
 - pragmatisch oplossing in monografie Pharmaceutical Preparations
3. grootte steekproef vs. chargegrootte
 - pragmatisch oplossing door aanscherpen criteria bij kleinere steekproef

Dank voor uw aandacht



 KNMP