



Bereid u voor... Van aanvraag tot bereiding op maat

SJOERD KOCHEN

GEVESTIGD APOTHEKER, QUALIFIED PERSON

GMP APOTHEEK DE MAGISTRALE BEREIDER

Disclosure – belangen spreker

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

Apotheek De Magistrale Bereider

Bereidingsapotheek

Opgericht in 2003

Onderdeel van Tio

> 400 voorraadbereidingen

Fabrikantenvergunning

Type producten:

- Tabletten en capsules
- Crèmes, zalven, zetpillen, oplossingen en suspensies
- Steriele oogdruppels en oogzalven

Lid van Netwerk Gespecialiseerde Bereidingsapotheken (NGB)

- Best practice guidelines



Veilig, betrouwbaar, beschikbaar

Wie zijn wij?



PRODUCED BY REC709.NL

Wat is er allemaal
nodig voor een
apotheekbereiding?



Inhoud

Circulaire

R&D

Startmaterialen

Productie

Analyse

Productdossier en GMP

Farmacovigilantie

Circulaire

Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' + 5 Annexen:

- Geregistreerd adequaat alternatief
- Notificatie op productniveau
- Productdossier en GMP
 - Farmacotherapeutische rationale
- Farmacovigilantie
- Reclame en gunstbetoon



Meerwaarde doorgeleverde bereiding

Farmaceutische rationale

- Welke indicatie
- Welke doelgroep

Geen adequaat geregistreerd alternatief beschikbaar

- Nederland geregistreerd geneesmiddel
- (Nagenoeg) dezelfde werkzame stof (zout- of estervorm)
- (Nagenoeg) dezelfde toedieningsvorm
- (Nagenoeg) dezelfde sterkte of een sterkte waarmee de vereiste dosering ook bereikt kan worden
- Commercieel beschikbaar in Nederland
- Niet primair op gebruiksgemak of logistieke redenen



Adequaat alternatief

Sterkte waarmee de vereiste dosering bereikt kan worden

- Bumetanide 0,5 mg, tabletten

Bumetanide Teva 1 mg

Witte tot nagenoeg witte, gevlekte, ronde tablet. De tablet is vlak aan de ene zijde en heeft een breukstreep aan de andere zijde met de opdruk "1" boven en "BMT" onder de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Commercieel beschikbaar in Nederland

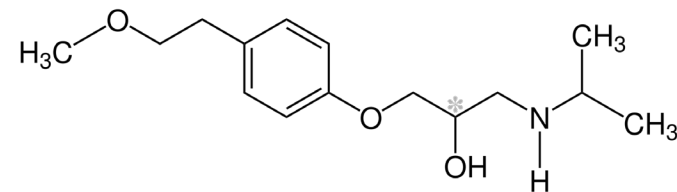


Nagenoeg dezelfde toedieningsvorm



Nagenoeg dezelfde werkzame stof

Metoprololtartraat & Metoprololsuccinaat



Base - Metoprolol

R&D

Ontwikkeling van het product:

- Formulering
- Bereidingsproces
- Verpakking
- Analysemethode
- Specificaties
- Stabiliteitsonderzoek



Stabiliteitsonderzoek



International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Initieel stabiliteitsonderzoek

Ongoing stabiliteitsonderzoek

Bewaarcondities voor kamertemperatuur

- Long term: 25°C, 60% RV
- (Intermediate: 30°C, 65% RV)
- Accelerated: 40°C, 75% RV
- Elke 3 maanden gedurende het 1^e jaar: op 0, 3, 6, 9 en 12 maanden
- Elke 6 maanden gedurende het 2^e jaar: op 18 en 24 maanden
- Daarna elke 12 maanden: op 36, 48 en 60 maanden
- Accelerated minstens 3 tijdspunten



Startmaterialen

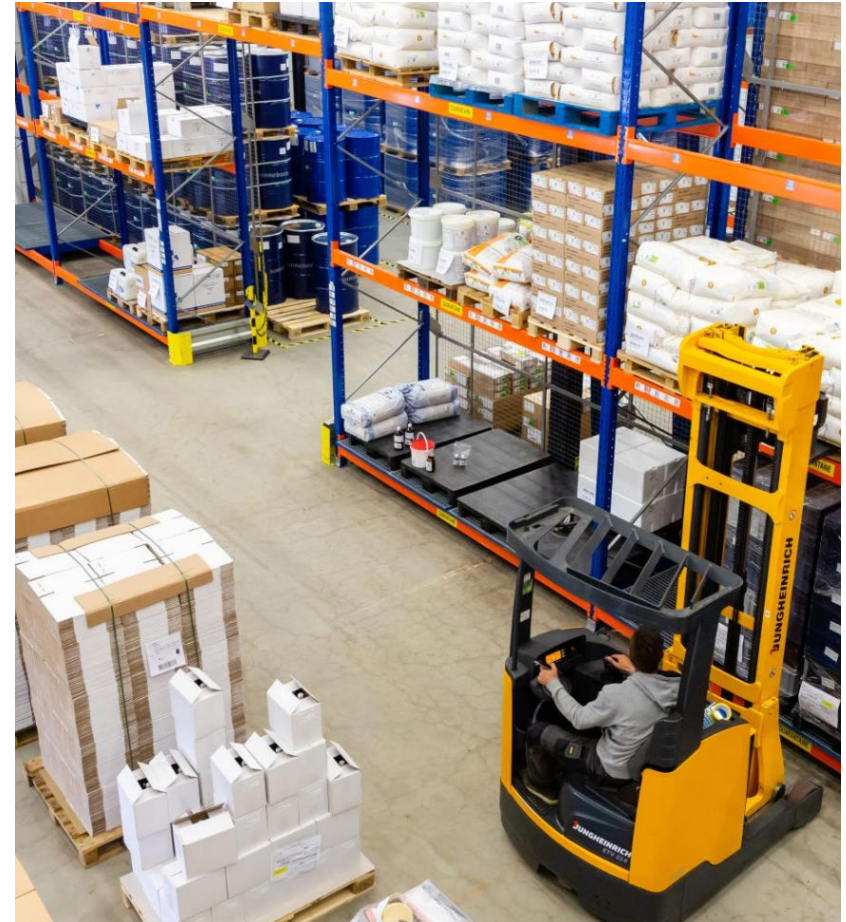
API

Hulpstoffen

Verpakkingsmaterialen

Controle

- Leverancierskwalificatie
 - Risk based: Questionnaire & audit
 - Agreements
- Specificaties incl. informatie over onzuiverheden
 - Nitrosamines
 - Elemental Impurities
 - Residual Solvents
- Analysemethode
- Methodevalidatie

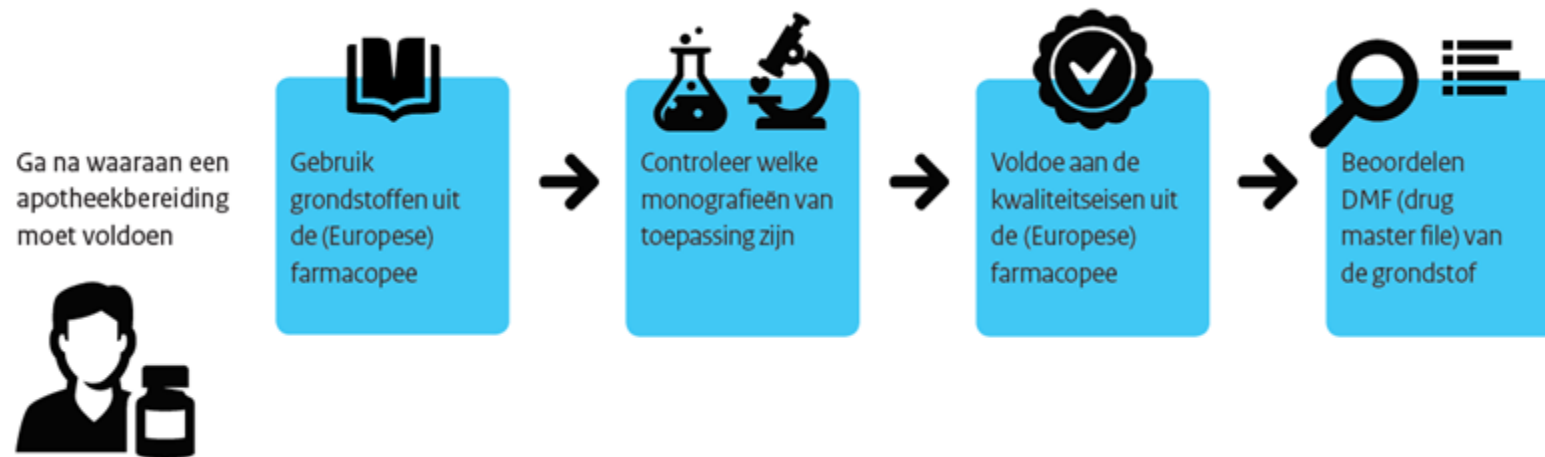


Specificaties - Infographic IGJ

Ph. Eur. monografie Substances for Pharmaceutical Use

Ph. Eur. monografie, indien niet aanwezig dan EU lidstaten, USA of Japan

Certificaat van geschiktheid (CEP) of Drug Master File (DMF)



Nitrosamines - Aanleiding

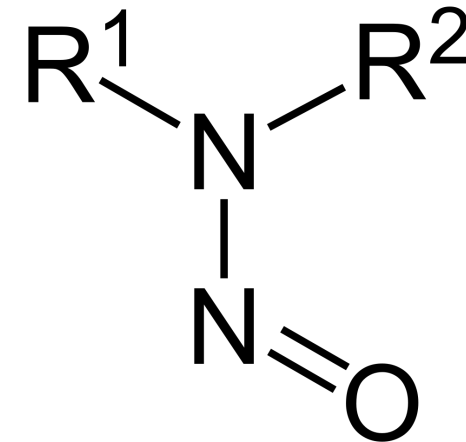
Mutageen en carcinogeen effect

- 2018: Aangetroffen in sartanen
- 2019: Ranitidine
- 2020: Metformine
- 2021: Rifampicine?

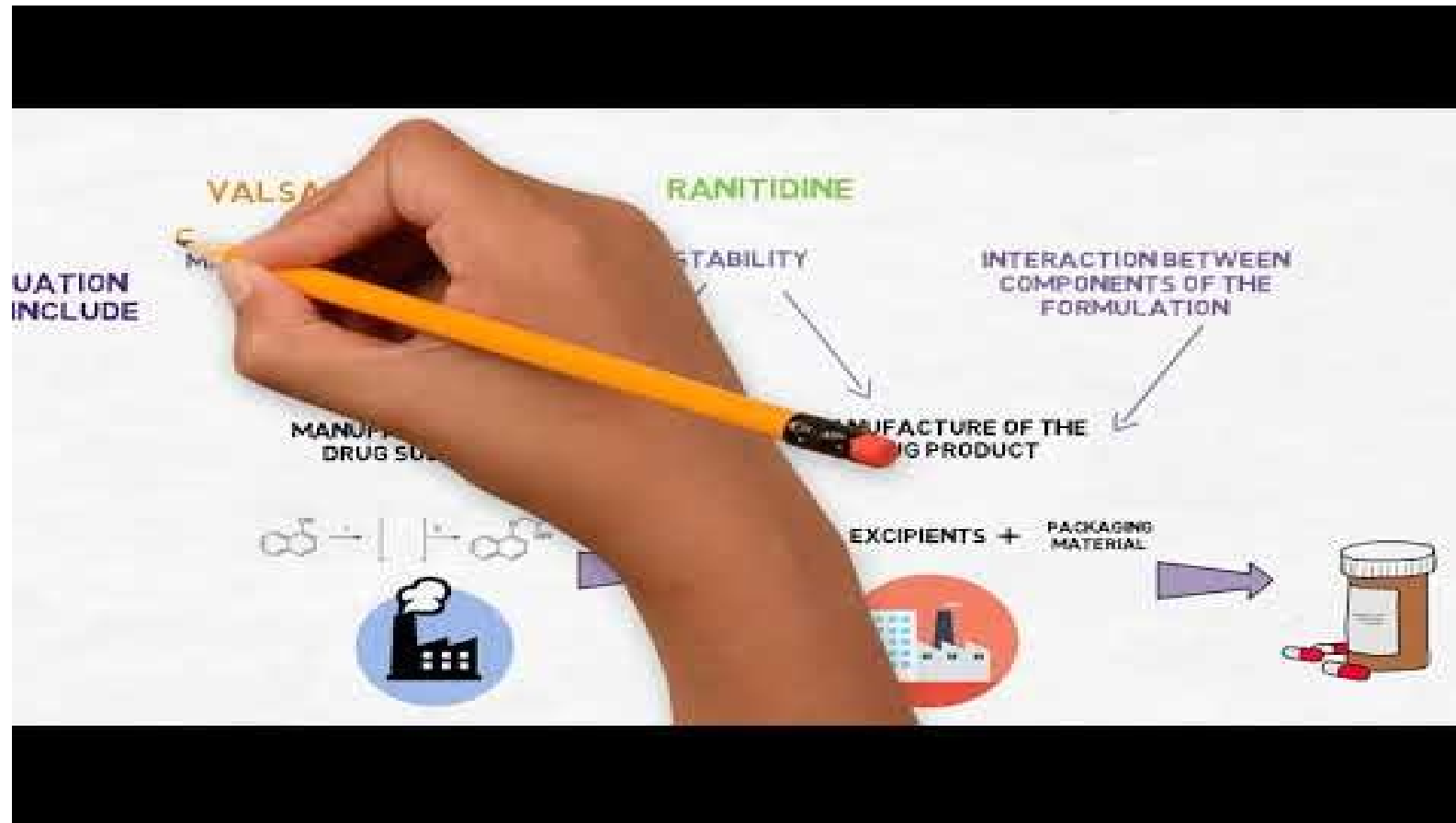
Risk Assessment

Bij mogelijk risico:

- Nitrosamine is mutageen of carcinogeen?
- Controle strategie
- Eliminatie strategie



Nitrosamines – Risk Assessment



Productie

Kwalificatie en validatie van:

- Ruimte
- Apparatuur
- Personeel
- Proces
- Schoonmaak

Productspecificatie*

Chargebereidingsprotocol

- IPC's
- Monitoring

* Te raadplegen op Fagron website



QA Productspecificatie

Algemene gegevens

Artikelnummer	105438
Omschrijving	Quetiapine (als fumaraat) 12,5 mg tablet
Verpakkingseenheid	30 stuks
Houdbaarheid	3J
Houdbaarheid na openen	
Bewaarconditie	Beneden 25 °C, niet in de koelkast of vriezer
Kwaliteit	Huisnorm
EAN verkoopseenheid	8717662769436
Z-Index	16262891
UN-nummer	

Gegevens per verpakkingseenheid

Hoeveelheid	Eenheid	Omschrijving
432	milligram	Quetiapine fumaraat
		ProSolv SMCC 90 (2% Silica coll. and. en 98% Cellul micro.)
		Lactosum monohydricum (180)
		Carboxymethylamylum natricum A
		Magnesium stearas
		Sealcoat algemeen p/kg
		Titaandioxide
		Talk Pharma M
		Pot plasthohm 45 ml 35x50mm
		Dekzel 45 ml wit 36mm

Schoonmaakvalidatie

Schoonmaakvalidatie

- Aantonen dat na routine schoonmaak acceptabele hoeveel product is achtergebleven
- Permitted Daily Exposure - Toxicologische data: No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)
- Methode ontwikkeling (API specifiek)
- Handmatige schoonmaak: periodiek controleren (TOC)



Procesvalidatie

Procesvalidatie

- Aantonen dat er consequent hetzelfde product geproduceerd wordt: robuust proces
- 3 opeenvolgende batches
- Op commerciële schaal
- Uitgebreide monsternamen en analyse
- Onderscheid tussen validatie
 - Op productniveau
 - Op bereidingsniveau (bijv. zalf, capsules of suspensie)
 - Persoonsvalidatie (bijv. cassettebereiding)

Analyse

Welke testen
worden er
uitgevoerd bij
tabletten?



Analyse

Onderbouwde specificaties:

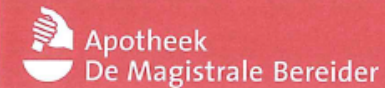
- Uiterlijk
- Identiteit werkzame bestandsdeel
- Gehalte (werkzame bestandsdeel en conserveermiddel)
- Onzuiverheden
 - Related substances
 - Elemental impurities
 - Nitrosamines
 - Residual Solvents
- Uniformiteit bij single dose units
- Dissolutie
- Microbiologische zuiverheid

Analysemethode

Methodevalidatie

Vrijgifte analysecertificaat*

* Te raadplegen op Fagron website



ANALYSECERTIFICAAT

Artikel:	Quetiapine (als fumarate) 12.5 mg tablet	Expiratiedatum:	10-2023
Opdrachtnummer:	2020005718		
Batch/Charge:	211FB/C		
Methode:	AV07175		
Artikelnr. Klant:	TF1151-C		
Aantal monsters:	6		

Test	Opmerking	Eis	Resultaat	Eenheid
Uiterlijk		Film omhulde tablet, 9 mm, biconvex met inscriptie "QUETIAPINE 12.5"	Conform eis	
Gemiddeld gewicht		Nominaal 0.250 g	0.2554 (102.2 %)	g
Minimum		≥ 95.0	99.4	%
Maximum		≤ 105.0	101.0	%
RSD			0.48	%
Identiteit HPLC	Quetiapinefumaat	Conform referentie	Conform referentie	

Productdossier en GMP

Informatie aan zorgverlener en/of patiënt (Bijsluiter)*

Kwaliteitssysteem

- Deviaties
- Out of Specifications
- Change Control
- CAPA
- Klachten
- Recall
- Etc.



BIJSLUITER

QUETIAPINE (als fumaraat) 12,5 mg tablet en QUETIAPINE (als fumaraat) DMB 6,25 mg, tabletten

Lees de hele bijsluiter goed voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

* Te raadplegen op Fagron website

Recall

Recall procedure aanwezig zijn

Inlichting autoriteiten (IGJ):

- Recall op patiënt- of apotheekniveau
- Therapeutisch risico
- Risico op tekorten

Periodieke evaluatie: mock recall

Acetylcysteïne 5% oogdruppels:

- Houdbaarheid afgeleid van FNA preparaat: 12 maanden
- Stabiliteitsonderzoek (ICH condities): 6 maanden



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

Welke manieren zijn er om de kwaliteit van vrijgegeven product op de markt te borgen?



Monitoring van producten

Ongoing stabiliteitsonderzoek

Product Quality Review (PQR)

Klachten

Farmacovigilantie

Product Quality Review

Beste practice NGB en GMP-richtlijn

Doel:

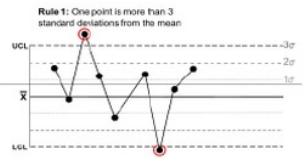
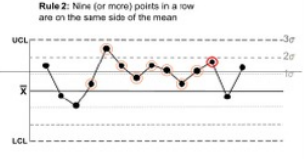
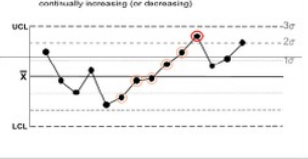
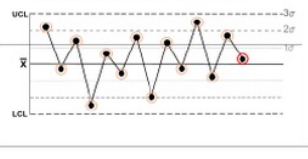
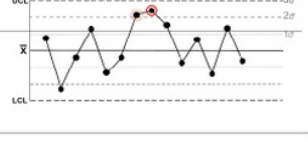
- Robuustheid van het proces verifiëren
- Geschiktheid van opgestelde specificaties van uitgangsmaterialen en eindproduct
- Signaleren van trends en identificeren van product- en procesverbeteringen

Onderwerpen:

- Uitgangsmaterialen: wijzigingen en leverancierskwalificatie
- Resultaten van IPC's en vrijgifte analyse
- Deviaties, CAPA's en Change Control
- Klachten & recalls
- Stabiliteitsmonitoringsprogramma

1/21/2018

Nelson rules - Wikipedia

Rule	Description	Chart Example	Problem Indicated
Rule 1	One point is more than 3 standard deviations from the mean.		One sample (two shown in this case) is grossly out of control.
Rule 2	Nine (or more) points in a row are on the same side of the mean.		Some prolonged <u>bias</u> exists.
Rule 3	Six (or more) points in a row are continually increasing (or decreasing).		A <u>trend</u> exists.
Rule 4	Fourteen (or more) points in a row alternate in direction, increasing then decreasing.		This much <u>oscillation</u> is beyond <u>noise</u> . Note that the rule is concerned with directionality only. The position of the mean and the size of the standard deviation have no bearing.
Rule 5	Two (or three) out of three points in a row are more than 2 standard deviations from the mean in the same direction.		There is a medium tendency for samples to be <u>mediumly</u> out of control. The side of the mean for the third point is unspecified.
Rule 6	Four (or five) out of five points in a row are		There is a strong tendency for samples to be slightly out of

https://en.wikipedia.org/wiki/Nelson_rules

Farmacovigilantie

Systeem om toezicht te houden op de veiligheid van doorgeleverde bereidingen. Hiermee kunnen evt. wijzigingen in de verhouding tussen voordelen en risico's worden vastgesteld.

Beste practice NGB

Meldingen aan Lareb, incl. vermelding hiervan in de bijsluiter

Verantwoordelijk persoon: QPPV

Herkennen van bijwerkingen (herhaalde training)

Bijzondere doelgroepen (zwanger, kinderen, ouderen)

Signaaldetectie (periodiek)

