

Richtsnoer individuele medicatievoorbereiding (IMV) Versie mei 2013
--

1. Inleiding

- In dit richtsnoer geeft het fagg verdere verduidelijking bij de toepassing van het koninklijk besluit dat de regeling met betrekking tot individuele medicatievoorbereiding (IMV) vastlegt [1]. Bij IMV wordt een verpakking met één of meerdere producten bereid, welke bestemd zijn voor individuele toediening aan een welbepaalde patiënt op een bepaald tijdstip. De producten kunnen geneesmiddelen en/of voedingssupplementen zijn. IMV kan geautomatiseerd of manueel gebeuren.
- Dit richtsnoer bestaat uit twee delen, namelijk:
 - ✓ Aanbevelingen naar de apotheker titularis die IMV uitvoert
 - ✓ Aanbevelingen naar de houder van een vergunning voor het in de handel brengen die een bulk container in de handel wil brengen die kan gebruikt worden om IMV uit te voeren.
- In functie van IMV:
 - ✓ Blijft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verantwoordelijk voor de kwaliteit van het product in de gesloten originele verpakking (gedurende de houdbaarheidstermijn en zolang de bewaarcondities gerespecteerd worden).
 - ✓ Is de apotheker titularis die de IMV uitvoert verantwoordelijk voor alle wijzigingen die tijdens het IMV proces worden aangebracht ten opzichte van het vergunde geneesmiddel en welke de kwaliteit van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden (bewaren buiten originele verpakking, combineren met andere geneesmiddelen of voedingssupplementen, aanbrengen van de etikettering IMV verpakkingen, enz.).
- Dit richtsnoer zal aangepast worden in functie van verdere evoluties in de toepassing van IMV.

2. Aanbevelingen naar de apotheker titularis die IMV uitvoert

2.1. Kunnen geen deel uitmaken van het IMV toedieningschema

- Geneesmiddelen die niet voor vaste orale toediening bestemd zijn
Bijvoorbeeld: Siropen, bruistabletten, enz.
- Geneesmiddelen voor de acute behandeling van zich plots manifesterende symptomen.
Bijvoorbeeld:
 - *Narcotische analgetica voor de behandeling van doorbraakpijn*
- Geneesmiddelen waarvoor de posologie regelmatig moet bijgestuurd worden in functie van de therapeutische monitoring, tenzij de frequentie van de IMV toelaat om rekening te houden met deze bijsturing.
Bijvoorbeeld:
 - *De coumarine-anticoagulantia*
 - *Sommige producten voor de behandeling van diabetes, zoals de hypoglykemiërende sulfamiden*

- Gefragmenteerde (bv. $\frac{1}{2}$ of $\frac{1}{4}$) tabletten, tenzij er geen enkel ander alternatief is om de vereiste dosis te bekomen.
- Geneesmiddelen waarbij de dosis getitreerd wordt tot de patiënt stabiel is tijdens de titratiefase, tenzij de frequentie van de IMV toelaat om rekening te houden met deze bijsturing.

Bijvoorbeeld:

- *Geneesmiddelen voor behandeling van epilepsie*
- *De calciumantagonisten;*

- Producten die bijzonder gevoelig zijn voor vocht, lucht en/of licht (per product te beoordelen door de apotheker-titularis die de IMV uitvoert).
- Producten waarbij kruiscontaminatie tot een bijzonder risico leidt, bijvoorbeeld door het genotoxische of sterk allergeen karakter van het product (per product te beoordelen door de apotheker-titularis die de IMV uitvoert). .

2.2. Kunnen niet gecombineerd worden in eenzelfde IMV-verpakking (verpakking voor bepaalde patiënt en bepaald tijdstip)

- Geneesmiddelen waarvoor erg strikte regels voor de toediening dienen gevolgd te worden.

Bijvoorbeeld:

- *De bisfosfonaten*

- (Orale) vormen waarvan de toedieningvoorschriften verschillend zijn.

Bijvoorbeeld:

- *Tabletten of capsules (door te slikken) in combinatie met smelttabletten of sublinguale tabletten. Doorslikken van de smelttabletten of sublinguale tabletten kan het therapeutisch effect verminderen.*
- *Geneesmiddelen welke nuchter dienen ingenomen te worden in combinatie met deze welke bij de maaltijd dienen ingenomen te worden.*

- Geneesmiddelen waartussen er interacties bestaan (te beoordelen door de apotheker-titularis die de IMV uitvoert op basis van de samenvattingen van de kenmerken van het product - SKP's).

2.3. Specifieke vermeldingen op de IMV verpakking

- Het KB [1] geeft in artikel 7 de minimale gegevens die op de IMV-verpakking vermeld moeten staan.
- Het gebruik van additionele vermeldingen is onder meer aanbevolen:
 - ✓ Voor verdovingsmiddelen (bijvoorbeeld: "opgelet: verdovingsmiddel")
 - ✓ Voor producten welke een gevaar leveren voor het verplegend personeel als de capsulehuls of tabletomhulling aangetast wordt, zoals de antitumorale middelen en sterk allergeen middelen (bijvoorbeeld: "opgelet: niet pletten- antitumoraal middel")
 - ✓ Voor producten waarbij het pletten de werking van het geneesmiddel kan beïnvloeden (bijvoorbeeld: "opgelet: niet pletten – maagsapresistente omhulling")
 - ✓ In geval van strikte toedieningsmaatregelen (bijvoorbeeld: *bisfosfonaten*)

2.4. Bulkproducten

- De bijlage bij het KB (1.1) voorziet dat de bulkcontainers:
 - ✓ Door het IMV personeel kunnen aangemaakt worden door het geneesmiddel uit zijn originele primaire verpakking te halen en in de afgesloten bulkcontainer te plaatsen
 - ✓ Door de fabrikant van het geneesmiddel als dusdanig kunnen aangeleverd worden.
- De bijlage van het KB (3.5.1.5) stelt dat de apotheker-titularis per geneesmiddel de houdbaarheid van de bulkproducten bepaalt op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van het product.

In de praktijk beschikt de apotheker echter vaak niet over de gegevens die nodig zijn om de houdbaarheidstermijn te bepalen. De houdbaarheid is afhankelijk van de aard van het werkzame bestanddeel, het specifieke afgewerkte product waarin het bestanddeel verwerkt is en de specifieke verpakking.

Om de houdbaarheidstermijn correct te kunnen bepalen zijn specifieke stabiliteitsstudies onder gestandaardiseerde omstandigheden en met gevalideerde testmethodes nodig.

Daarom zou de voorkeur moeten gegeven worden aan bulkproducten die als dusdanig door de fabrikant afgeleverd worden en waarbij door de fabrikant aanbevelingen worden geleverd wat betreft de houdbaarheid van het bulkproduct, in de gesloten verpakking en na opening. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op stabiliteitsstudies en worden door het FAGG beoordeeld bij de aanvraag tot Vergunning voor het in de Handel Brengen of bij de variatieaanvraag om de bulkcontainer toe te voegen aan de VHB.

3. Aanbevelingen naar de houder van een vergunning voor het in de handel brengen die een bulk container in de handel wil brengen die kan gebruikt worden om IMV uit te voeren

3.1. Types van aanvragen

- De aanvraag tot vergunning voor de bulk container kan deel uitmaken van de originele aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen of later ingediend worden als een aanvraag tot wijziging (variatie).
- In alle gevallen wordt de aanvrager aanbevolen om duidelijk te stellen dat de specifieke container tot doel heeft om gebruikt te worden voor IMV. Dit laat een efficiëntere beoordeling van de aanvraag toe en vermijdt bijvoorbeeld opmerkingen rond discrepanties tussen de posologie en de grootte van de verpakking. Containers voor IMV kunnen enkel voorgesteld worden voor vaste orale vormen.
- In het geval van variatieaanvragen dient rekening gehouden te worden met de condities van de geldende EU richtsnoer. Dit betekent dat wanneer er nog geen containerverpakking bestaat voor het geneesmiddel (bijvoorbeeld enkel een blister-verpakking) een variatie type IB nodig is om de containerverpakking toe te voegen. Dit is ook het geval als er reeds een containerverpakking bestaat maar het verpakkingsmateriaal van de voorgestelde container minder beschermend is. Toevoeging van een bijkomende containerverpakking met gelijkaardige of meer beschermende verpakkingsmaterialen kan via een variatie type IA.

3.2. Chemisch-farmaceutische documentatie

- De chemisch-farmaceutische documentatie in het aanvraag dossier beantwoordt aan de algemene quality guidelines, zoals gepubliceerd op de EMA website.
Een specifiek aandachtspunt voor de bulk containers is het testen van de “in-use” stabiliteit, waarvoor ook kan verwezen worden naar de relevante guideline op de EMA website [2]. Op basis van de resultaten kunnen “in-use” houdbaarheidstermijn en bewaarcondities voorgesteld worden of kan het ontbreken van specifieke “in-use” houdbaarheidstermijn en bewaarcondities gerechtvaardigd worden.
- In het geval van variatieaanvragen dient rekening gehouden te worden met de standaard documentatie-vereisten van de geldende EU richtsnoer.
Naast de zaken die expliciet vermeld worden in de EU richtsnoer wordt bij een aanvraag voor een bulk container voor IMV ook documentatie rond de “in-use” stabiliteitstesten verwacht. Dit kan gezien worden als een relevant deel van de aangepaste secties van het dossier welke vereist worden door de EU richtsnoer.

3.3. Afleveringswijze

- De afleveringswijze van de bulkcontainer wordt bepaald volgens de bestaande fagg strategie en richtsnoeren, zoals gepubliceerd op de fagg website [3,4,5].
- De algemene regel [3] is dat er voor eenzelfde geneesmiddel geen onderscheid gemaakt wordt in afleveringsstatuut tussen verschillende verpakkingsgroottes of verschillende verpakkingsvormen. De bulkcontainer krijgt dus dezelfde afleveringswijze als de andere verpakkingen.
- Voor sommige therapeutische klassen bestaan er echter specifieke fagg richtsnoeren die de afleveringswijze afhankelijk maken van de verpakkingsgrootte of -vorm. Momenteel bestaan er fagg richtsnoeren betreffende de afleveringswijze van verdovende middelen gebruikt voor pijnbestrijding [4] en van afleveringswijze antidepressiva, antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en anti-epileptica [5]. Toepassing van deze richtsnoeren betekent dat bulkcontainers van geneesmiddelen in deze klassen voorbehouden worden voor ziekenhuisgebruik en dus niet aangewend kunnen worden voor IMV in de publiek toegankelijke officina.

3.4. Etikettering

- De etikettering van de bulk containers voldoet aan de eisen van het KB van 14/12/2006.
- Wanneer er een “in-use” houdbaarheidstermijn is en/of specifieke “in-use” bewaarcondities dienen deze op de primaire verpakking vermeld te worden. Bovendien dient een open ruimte te worden voorzien om de datum van opening te kunnen noteren.

Referenties:

- [1]. Koninklijk besluit van 24 september 2012 tot vaststelling van een regeling met betrekking tot individuele medicatievoorbereiding

http://www.fagg-afmps.be/nl/items-HOME/lijst_wetten_besluiten/

- [2]. CHMP Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf

- [3]. FAGG strategie "afleveringswijze"

http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/procedures/

- [4]. Verdovende middelen gebruikt voor pijnbestrijding - Strategie om de verpakkingsgrootten beschikbaar in voor het publiek opengestelde apotheken te beperken

http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/procedures/

- [5]. FAGG richtsnoer afleveringswijze antidepressiva, antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en anti-epileptica. (beperking aflevering in publiek toegankelijke apotheken)

http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/procedures/