

Magistrelle lægemidler – indledende bemærkninger

Dette afsnit omhandler apotekers og sygehusapotekers fremstilling af magistrelle lægemidler.

Magistrelle lægemidler er lægemidler, der tilberedes på apotek/sygehusapotek til den enkelte patient eller det enkelte dyr efter recept fra en læge eller en dyrlæge (jfr. § 11, 1 i lov om lægemidler).

Magistrelle lægemidler kan fremstilles og lagerholdes på apotek/sygehusapotek til senere ordination til den enkelte patient eller til det enkelte dyr.

Magistrelle lægemidler kan opdeles i forskellige grupper ud fra fremstillingsmetode:

- Fremstilling ud fra råvarer (traditionelt magistrelt lægemiddel)
- Anvendelse af markedsførte lægemidler som forarbejdes til et magistrelt lægemiddel
- Fremstilling af parenterale opløsninger ud fra markedsførte lægemidler til umiddelbar administration til enkeltpatienter
- Kobling af markedsførte lægemidler
- Andre aktiviteter vedrørende fremstilling med markedsførte lægemidler

Ved ordination af et magistrelt lægemiddel fra et apotek gælder §13 i lov om apoteksvirksomhed. Sygehusapoteker er ikke omfattet af § 13 i apotekerloven.

Et sygehusapotek kan foretage færdigtilberedning af lægemidler efter bekendtgørelse nr. 477 af 8. maj 2013 om færdigtilberedning af lægemidler på sygehusapoteker.

Magistrelle lægemidlers kvalitet

Magistrelle lægemidler skal fremstilles, kontrolleres og lagerholdes i overensstemmelse med de for lægemidler i øvrigt gældende standarder i Den Europæiske Farmakopé, Danske Lægemiddelstandarder samt Sundhedsstyrelsens bekendtgørelser, dog med de tilpasninger, der fremgår af bestemmelserne i dette kapitels bestemmelser vedrørende magistrelle lægemidlers kvalitet.

Risikovurdering

Et apotek/sygehusapotek, som fremstiller et lægemiddel magistrelt, skal altid foretage en dokumenteret risikovurdering af fordele og potentielle risici for patienten. Risikovurderingen skal indeholde en afvejning af det magistrelle lægemiddels særlige værdi og risiko ved manglende adgang til lægemidlet. Dette skal afvejes i forhold til den risiko, der er ved, at magistrelle lægemidler ikke lever op til de samme strenge krav, som gælder for fremstillingen af markedsførte lægemidler, samt at sikkerhed og effekt normalt ikke er dokumenteret for magistrelle lægemidler.

Færdigtilberedninger, i henhold til markedsførte lægemidler, er undtaget for risikovurdering

Denne risikovurdering bør som minimum indeholde:

1. Fordele og potentielle risici for patienten ved anvendelse af det magistrelle lægemiddel (f.eks. skal anvendelsen af det magistrelle lægemiddel være til patientens fordel frem for anvendelsen af et markedsført lægemiddel)
2. Lægemiddelform og administrationsvej (f. eks. udgør parenterale lægemidler en større risiko end salver/cremer)
3. Antal produktionsbatch pr. år samt batch-størrelse (stor produktion udsætter flere patienter for en risiko)

4. Farmakologiske effekt af lægemidlet ved den aktuelle administrationsvej (f.eks. er stærkt virkende lægemidler en større risiko)
5. Terapeutisk vindue (dosis-interval for terapeutiske doser) (snævert vindue er en større risiko)
6. Type af fremstillingsproces (f. eks. udgør aseptisk fremstillede lægemidler en større risiko end terminal steriliserede)

I de tilfælde, hvor fremstilleraapotekerne vurderer, at risikovurderingen falder negativt ud, så skal apoteker, herunder sygehusapoteker, forelægge risikovurderingen for den ordinerende læge, således lægen kan vurdere, om ordinationen skal fastholdes.

Produktdossier for lagerholdte magistrelle lægemidler

For lagerholdte magistrelle lægemidler skal der udarbejdes et komplet produktdossier jf. punkt a-f nedenfor. Dette gælder også magistrelle lægemidler, som lagerholdes på den enkelte afdeling og er fremstillet til unavngivne patienter.

Lagerholdte magistrelle lægemidler, som er fremstillet til en konkret patient, er ikke omfattet af kravet om et produktdossier før udleveringen af det magistrelle lægemiddel til patienten, hvis det kan føre til en forsinkelse i leveringen af lægemidler, som er nødvendige for patienten. Udleveringen fritager ikke fra kravet om, at produktdossier skal udarbejdes efterfølgende.

Et produktdossier skal omfatte følgende:

- a) Rationale for det magistrelle lægemiddels særlige værdi for patienten inklusiv risikovurdering
- b) Dokumentation for, at aktive indholdsstoffer, hjælpestoffer og emballage opfylder relevante krav, under hensyntagen til specifikke patienternes behov;
- c) Beskrivelse af fremstillingsprocessen, i fremstillingsforskrift med angivelse af proceskontroller og en færdigvarespecifikation med tilhørende analysemetoder.
- d) Udviklings- og baggrundsdokumentation for fremstillingsprocessen;
- e) Beskrivelse af lægemidlets anvendelse inklusive relevante oplysninger til patienten og den ordinerende læge
- f) Holdbarhed og holdbarhedsdokumentation

Indholdet og detaljeringsgraden af oplysningerne i produktdossier, som er nævnt i punkt a til f ovenfor afhænger af den dokumenterede risikovurdering. Produktdossier bør være mere omfattende for lægemidler, der indebærer en højere risiko end for dem, der indebærer en mindre risiko.

Opbevaring af risikovurderinger og produktdossier.

Apoteker og sygehusapoteker skal, efter anmodning eller i forbindelse med inspektion fra Sundhedsstyrelsen, kunne fremvise produktdossier og risikovurderinger.

Kontrol af magistrelle lægemidler

I medfør af § 27, stk. 1 i bekendtgørelse nr. 1358 af 18. december 2012 om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter kan fremstilling af magistrelle lægemidler fritages for prøveudtagning, afprøvning og opbevaring af referenceprøver i de tilfælde, hvor der kun fremstilles en enkelt eller nogle få pakninger.

Magistrelle lægemidler skal uanset ovennævnte analyseres efter nedenstående retningslinjer (se endvidere skema 1):

Parenterale lægemidler og øjendråber analyseres hver gang, hvis batchstørrelsen er 3 eller flere enheder*. Dette gælder også for øredråber, som skal være sterile.

For orale lægemidler samt suppositorier, vagitorier, næsedråber, øredråber (ikke sterile) og lignende analyseres første batch og herefter hver 3. batch jævnfør de nedenfor nævnte retningslinjer, dog udføres kvantitativ bestemmelse på hver batch.

Hvis der tre eller flere gange om måneden fremstilles 3-9 enheder af det samme magistrelle lægemiddel, så skal der foretages analyser svarende til det, som gælder for batchstørrelser på 10 eller flere enheder.

Lægemidler, der indeholder ikke veldefinerede lægemiddelstoffer, kan for disse stoffers vedkommende nøjes med at blive underkastet en simplificeret identitetskontrol (gælder ikke parenterale lægemidler og øjendråber).

Topikale lægemidler, der som aktive indholdsstoffer kun indeholder zinkoxid, svovl og/eller salicylsyre, kan undtages fra afprøvning.

Der skal foretages analyser så nedennævnte retningslinjer som et minimum følges:

Parenterale lægemidler, øjendråber og sterile øredråber:

Kvantitativ bestemmelse samt "bioburden" (terminalt steriliserede lægemidler) og "bioburden" og steriltest (aseptisk fremstillede lægemidler). Der skal endvidere på først fremstillede batch og herefter hver 3. batch dog mindst en gang hvert halve år udføres test for bakterie endotoxin på hvert parenteral lægemiddel.

Orale lægemidler samt suppositorier, vagitorier, næsedråber, øredråber (ikke sterile) og lignende:

Kvantitativ bestemmelse for alle lægemiddelformer og henfaldstid (doserede orale lægemidler samt suppositorier og vagitorier m.v.). Der skal endvidere udføres test for indhold i hver enkelt dosis "content uniformity" eller massevariation i henhold til EP 2.9.40. Dette skal udføres den første gang, der fremstilles en batch og herefter for hver 9. batch, som fremstilles, eller når der foretages ændringer i fremstillingsprocessen, som vil kunne påvirke udfaldet af ovennævnte analyser.

Topikale lægemidler:

Kvantitativ bestemmelse af hver batch.

Analyser skal, når der er test i farmakopéen, udføres i henhold til den europæiske farmakopé.

| | |
|-----------------|---|
| Lægemiddelstof: | Det kvantitative indhold af lægemiddelstof i et magistrelt lægemiddel må højst afvige 10 % fra det deklarerede. |
|-----------------|---|

Kobling af lægemidler, fremstilling af Total Parenteral Ernæring (TPN) og fremstilling af opløsninger til umiddelbar parenteral indgift til enkeltpatienter samt andre magistrelle fremstillinger kan efter en konkret vurdering af Sundhedsstyrelsen undtages for krav jævnfør afsnittet "Kontrol af magistrelle lægemidler".

Der skal udtages en referenceprøve af hver batch, som analyseres.

*En enhed defineres som en mængde svarende til en normal patientpakning.

Skema 1

Test af magistrelle lægemidler

| Lægemedelform | Batchstørrelse | Minimum test som skal udføres | Frekvens |
|---|--|---|--|
| Parenteralia Øjendråber Sterile øredråber | ≥ 3 | Kvantitativ bestemmelse | Hver batch |
| | | Bioburden (initial kimtal) | Hver batch |
| | | Steril test af aseptisk fremstillede lægemidler | Hver batch |
| Parenteralia | ≥ 3 | Bakterie endotoxiner | Første batch og herefter hver 3. batch dog mindst en gang hvert halve år |
| Orale lægemidler, suppositorier, vagitorier, næsedråber, øredråber (ikke sterile) og lignende | ≥ 10 patientpakninger eller 3-9 patientpakninger mere end to gange per måned | Kvantitativ bestemmelse | Hver batch |
| Doserede orale lægemidler, suppositorier, vagitorier m.v. | ≥ 10 patientpakninger eller 3-9 patientpakninger mere end to gange per måned | Henfaldstid | Første batch og herefter hver 3. batch |
| | | Content of uniformity (Ph. Eur. 2.9.40) | Første batch og herefter hver 9. batch eller når der foretages ændringer i fremstillingsprocessen, som vil kunne påvirke udfaldet af analyserne. |
| | | Massevariation (Ph. Eur. 2.9.40) | |
| Topikale | ≥ 10 patientpakninger eller 3-9 patientpakninger mere end to gange per måned | Kvantitativ bestemmelse | Hver batch |