

Goede distributiepraktijken van geneesmiddelen

Jan de Groot

■ J.M. de Groot, apotheker, Farmaceutische Groothandel Mosadex, Elsloo, Leiden en Nieuwleusen

Wat wisten we?

Voor geneesmiddelen zijn er regels omtrent goede distributiepraktijken. Het aantal berichten over vervalste geneesmiddelen neemt toe.

Wat is er nieuw?

Er is veel nieuwe regelgeving over goede distributiepraktijken. Uitgebreide richtlijnen hierover en nieuwe richtlijnen zijn uitgegeven om te voorkomen dat vervalste medicijnen in de legale distributieketen terechtkomen.

Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Extra maatregelen en extra metingen in het temperatuurtraject waarborgen beter de houdbaarheid van geneesmiddelen. Het vastleggen van meer gegevens over goederenstromen in de gehele logistieke keten voorkomt dat vervalste geneesmiddelen terechtkomen in het reguliere circuit tot en met de apotheekhoudende. Soortgelijke maatregelen en metingen zijn ook verderop in de keten mogelijk, bijvoorbeeld voor de artsentas, in instellingen en bij evenementen. Uiteindelijk betekent dit dat patiënten voorzien worden van authentieke geneesmiddelen met behoud van de juiste kwaliteit.

Inleiding

Goede distributiepraktijken waarborgen het behoud van de kwaliteit en het voldoen aan de specificaties van de uiteindelijk bij de patiënt toe te passen producten. Uit kosten- en milieuoverwegingen ligt het voor de hand om

Samenvatting

De groothandel in geneesmiddelen vormt een belangrijke activiteit in het geïntegreerde beheer van de distributieketen. Bij het huidige steeds complexere distributienet voor geneesmiddelen zijn veel spelers betrokken. Nieuwe richtsnoeren voorzien in instrumenten om de groothandelaars te ondersteunen bij de uitoefening van hun activiteiten en dezelfde principes zijn verderop in de keten bruikbaar voor degenen die gerechtigd zijn geneesmiddelen aan de gebruiker te verstrekken, zoals openbare apothekers en apotheekhoudende huisartsen. De naleving van de richtsnoeren waarborgt de controle in de distributieketen en houdt dus de kwaliteit en de integriteit van geneesmiddelen in stand. Toepassing voorkomt dat vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen terechtkomen.

geneesmiddelen van fabrikanten na centrale verzameling tegelijkertijd te bezorgen bij bestellende apotheken. In Nederland bestaat het assortiment van de vol gesorteerde groothandel uit circa 20.000 artikelen. Hieronder bevinden zich ook medische hulpmiddelen en warenwet-producten. Distributie vindt plaats naar 1997 apotheken¹ en 417 apotheekhoudende huisartsenpraktijken.² Jaarlijks worden er ongeveer 500 miljoen verpakkingseenheden afgeleverd. De groothandel heeft de belangrijke rol om de geneesmiddelen op tijd en kwalitatief hoogwaardig te distribueren.

Conform de Geneesmiddelenwet is op de grootschalige distributie van geneesmiddelen het zogeheten richtsnoer voor goede distributiepraktijken (meestal afgekort tot GDP) van toepassing.³ In 1994 gaf de Europese Unie (EU) dit richtsnoer voor het eerst uit.⁴ Inmiddels staat dit

richtsnoer ver van de werkelijkheid af. In de afgelopen jaren is het daarom geheel vernieuwd en fors uitgebreid. Maart jl. is het gepubliceerd en vanaf september 2013 is het van kracht.

Hierna worden de gevolgen van de aanpassingen in het richtsnoer voor de dagelijkse praktijk besproken. Het richtsnoer zelf is gericht op de groothandel en geneesmiddelen. Het zal gevolgen hebben voor de gehele logistieke stroom tussen de groothandel en de apotheekhoudende. Ook zal het in de praktijk effect hebben op de opslag en distributie bij apotheekhoudende en op de beschikbaarheid van geneesmiddelen bij en door de arts en in instellingen. Invloeden op de houdbaarheid worden besproken. Daarnaast is er andere wetgeving van toepassing op de distributie van geneesmiddelen, zoals de Opiumwet en de Wet voorkoming misbruik chemicaliën. In januari 2013 is ook de richtlijn tegen vervalsing van medicijnen van kracht geworden. Deze richtlijn heeft de komende jaren eveneens grote invloed op de organisatie van de geneesmiddelen distributie.

Nieuwe GDP

De nieuwe GDP-richtsnoeren⁵ zijn opgebouwd uit tien hoofdstukken:

1. kwaliteitsbeheer
2. personeel
3. bedrijfsruimten en uitrusting
4. documentatie
5. activiteiten
6. klachten, retourzendingen, vermoedelijk vervalste geneesmiddelen en terugroeping van geneesmiddelen
7. uitbestede activiteiten
8. zelfinspecties
9. vervoer
10. specifieke bepalingen voor bemiddelaars.

Deze indeling vertoont veel overeenkomsten met de richtlijn Goede manier van produceren (GMP) voor fabrikanten.

De nieuwe versie is onder andere uitgebreid met risicomanagement, beheersing temperatuur, validatie, corrigerende en preventieve maatregelen, functie-eisen verantwoordelijke persoon en veiligheidskenmerken.

Factoren van invloed op de houdbaarheid van geneesmiddelen

Geneesmiddelen zijn tijdens het bewaren aan veranderingen onderhevig. Er kan sprake zijn van een teruglopend

gehalte van de werkzame stof, de vorming van al of niet toxische ontledingsproducten, verandering van het uiterlijk, verlies van steriliteit en andere vormen van bederf.⁶ Bij het bewaren van een geneesmiddel wordt onderscheid gemaakt naar de chemische ontleding en de fysische ontleding.

Chemische ontleding

Tijdens het bewaren van geneesmiddelen vinden er altijd chemische (ontledings)reacties plaats, waardoor het gehalte van bijvoorbeeld de werkzame stof afneemt. Ontledingsproducten zijn vaak onwerkzaam en soms zelfs toxisch. De houdbaarheid in verband met ontleding wordt enerzijds bepaald door wettelijke eisen aan het gehalte van de werkzame stof ten opzichte van de vermelde sterkte (meestal 90-110%), en anderzijds door de toxiciteit van eventuele ontledingsproducten. Bovendien dient men rekening te houden met de uiterlijke verandering van een geneesmiddel door ontledingsreacties die geen consequenties hebben voor het gehalte, de werkzaamheid of de veiligheid van het preparaat, maar waardoor de patiënt het vertrouwen in de werkzaamheid ervan kan verliezen. Een voorbeeld hiervan is groenkleuring van apomorfine-injecties.

Hydrolyse

Onder hydrolyse wordt de ontleding door water verstaan van een chemische verbinding. Behalve vloeibare preparaten kunnen geneesmiddelen in vaste vorm (bijv. tablet) bij een voldoende hoge luchtvochtigheid worden gehydrolyseerd. Met name de pH en de temperatuur zijn van invloed op de hydrolysesnelheid

Oxidatie

Oxidatie is een reactie waarbij een stof elektronen verliest. De snelheid waarmee oxidatie plaatsvindt, is niet afhankelijk van de concentratie maar wel van de temperatuur. Zoals bij alle chemische reacties neemt de oxidatiesnelheid toe bij verhoging van de temperatuur. Verder worden veel oxidatiereacties gekatalyseerd door sporen van zware metalen. Epinefrine is een voorbeeld van een geneesmiddel dat door oxidatie ontleedt.

Fotolyse

Fotolyse is een ontledingsreactie onder invloed van licht. Allerlei ontledingsreacties kunnen hierop volgen, maar oxidatie komt het meest voor (foto-oxidatie). Ultraviolet (uv-) licht leidt tot de meeste directe fotochemische ontledingen. Fotolyse kan worden beperkt of voorkomen door ervoor te zorgen dat licht het geneesmiddel niet kan

bereiken. Tijdens vervoer en opslag bevindt het geneesmiddel zich in het algemeen in een lichtwerende verpakking zoals een kartonnen doos.

Ontleding van eiwitten

Veel nieuwe geneesmiddelen zijn 'biologicals'. Chemisch gezien zijn deze geneesmiddelen eiwitten of bevatten ze eiwitgroepen. Afwijkingen in temperatuur kunnen aggregatie veroorzaken. Ook door bevriezing ontstaan veranderingen in de ruimtelijke structuur, waardoor de werkzaamheid verloren gaat. Dit betekent dat zowel naar beneden als naar boven een strikte handhaving van het temperatuurtraject van 2 tot 8 °C noodzakelijk is.

Fysische ontleding

Onder fysische ontleding worden veranderingen in de eigenschappen van het geneesmiddel verstaan zonder dat het molecuul zelf verandert. Meestal betreffen deze veranderingen de toedieningsvorm: de opschudbaarheid van een suspensie, de viscositeit van een vloeistof, een emulsie die niet meer homogeen is (fasescheiding), een capsule die plakkerig wordt, of veranderingen in de uiteenvaltijd, de breukvastheid of de oplosnelheid van een tablet. Het kan tevens gaan om troebelingen in oplossingen, kristalgroei, agglomeratie oftewel samenklontering van deeltjes (bijv. in een droogpoederinhalator) of om pH-veranderingen. Fysische ontleding kan ook betrekking hebben op de smaak, de kleur of de geur van een geneesmiddel. Deze veranderingen kunnen van invloed zijn op de werkzaamheid, de bruikbaarheid en de veiligheid van het geneesmiddel. De oorzaken van fysische ontleding kunnen te maken hebben met verkeerde opslag van een geneesmiddel.

Microbiologische kwaliteit

Geneesmiddelen behoren arm aan en voor sommige toedieningsroutes (parenteraal, oculair) vrij van micro-organismen (steriel) te zijn. De microbiologische kwaliteit van een preparaat kan na de bereiding achteruitgaan door vermeerdering van aanwezige micro-organismen of als micro-organismen van buitenaf het preparaat besmetten. De microbiologische houdbaarheid hangt af van de mate en de aard van de initiële besmetting, de kans op besmetting van het preparaat in de verpakking en de geschiktheid van het preparaat voor vermeerdering van micro-organismen. De microbiologische houdbaarheid verbetert vaak bij een lage temperatuur. Temperatuurswisselingen en ermee gepaard gaande condensvorming spelen echter ook een rol. Door verlaging van de temperatuur kan vocht uit de lucht boven een preparaat conden-

seren en kan er een laagje condenswater ontstaan, zowel op vaste als op vloeibare preparaten. Micro-organismen kunnen zich in het dan ontstane water vermeerderen. De integriteit van de verpakking tijdens opslag en distributie is een belangrijk aandachtspunt en hieruit volgt dat er voorzichtig mee moet worden omgegaan. Met name haarscheurtjes in de verpakking van steriele producten vormen een mogelijk risico.

Temperatuur

Volgens de nieuwe GDP-regels moet voordat een opslagplaats in gebruik wordt genomen, de initiële temperatuur onder representatieve omstandigheden in kaart worden gebracht. Op basis van deze gegevens moet de temperatuurcontroleapparatuur zodanig worden geplaatst dat de grootste schommelingen kunnen worden gemeten. Seizoensinvloeden dienen te worden meegenomen in de metingen. In kleine opslagruimten is het raadzaam op de potentiële risico's van verwarmingstoestellen te letten. Alle meetapparatuur dient op gezette tijden te worden gekalibreerd.

Tijdens vervoer van fabrikant, naar groothandelaar en naar de klant moet de geschikte uitrusting worden gebruikt om te waarborgen dat de voorgeschreven temperatuur wordt gehandhaafd. Voor het handhaven van de koude keten (tussen 2 en 8 °C) tijdens vervoer zijn twee methoden mogelijk: de actieve en de passieve methode. Bij de actieve methode wordt de temperatuur gehandhaafd via motorische temperatuurregeling en -meting. Bij de passieve methode gebeurt dit door koelelementen in geïsoleerde dozen te gebruiken. Koelelementen behoren zo te worden geplaatst dat het geneesmiddel niet in aanraking kan komen met het koelelement. Bij validatie hoort rekening te worden gehouden met schommelingen, seizoen, beladingspatroon, routes en dergelijke.⁷ De afstanden en de temperaturen vallen binnen Nederland erg mee in vergelijking met bijvoorbeeld de hoogvlakten van Spanje en het hooggebergte in Oostenrijk. De langste routes in Nederland zijn die naar de Waddeneilanden, maar ook Bonaire, Sint Eustatius en Saba maken deel uit van het staatsbestel van Nederland. Bezorging op de eilanden komt zeker in aanmerking voor metingen als onderdeel van validatie onder 'worst case' omstandigheden. Op verzoek van de klant moet informatie worden verstrekt dat producten onder correcte temperaturomstandigheden zijn vervoerd. De klant is na aflevering verantwoordelijk voor het goede beheer van de koude keten. Bij kortdurende en geringe overschrijdingen van het voorgeschreven temperatuurinterval kan contact worden

opgenomen met de fabrikant. Deze beschikt in het algemeen over aanvullende stabiliteitsdata. Op grond hiervan kan de status van het product bepaald worden.

Handhaving houdbaarheidstermijn

Voorraden moeten worden georganiseerd volgens het FEFO-principe (first expiry, first out).

De houdbaarheidstermijn van geneesmiddelen wordt vastgesteld door middel van houdbaarheidsonderzoek. In de farmaceutische industrie zijn er regels voor dit onderzoek en de resultaten hiervan zijn onderdeel van het registratiedossier. Geneesmiddelen dienen in de praktijk volgens de aanwijzingen op het etiket te worden bewaard. Deze aanwijzingen zijn opgesteld op basis van registratiegegevens die door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zijn geaccepteerd. Geneesmiddelen waarvan de vervaldatum of houdbaarheidsdatum (bijna) is verstreken, moeten onmiddellijk uit de verkoopbare voorraad worden verwijderd.

Diverse aspecten distributie

Retourzendingen

Het is onvermijdelijk dat er bij tienduizenden bestelregels per dag bestelfouten en verzamel fouten optreden. Ook onder de nieuwe GDP-regels blijft het mogelijk om onder bepaalde voorwaarden te retourneren van apotheek naar groothandel. De geneesmiddelen dienen binnen een

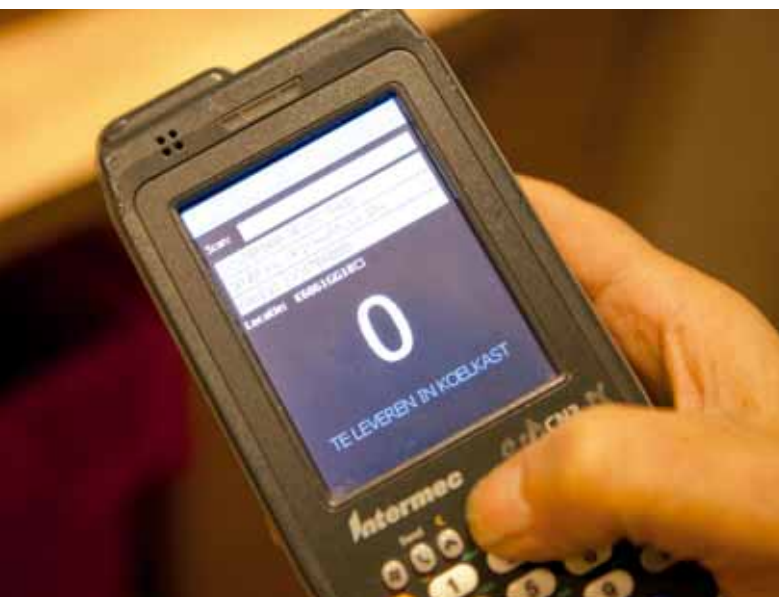
aanvaardbare termijn, bijvoorbeeld vijf dagen, te worden geretourneerd en er dient aangetoond te worden door de klant dat ze zijn vervoerd, opgeslagen en gehanteerd volgens hun specifieke opslagvereisten. Uiteraard dienen de producten er onberispelijk uit te zien, vrij van breuk, beschadigingen, vlekken, etiketten (resten) en dergelijke. Om de transportduur zelf zo kort mogelijk te houden, is het niet verstandig om vóór weekends of feestdagen te retourneren.

Terugroeping van geneesmiddelen

In Nederland komen per jaar ongeveer 50 'recalls' voor. Het initiatief ligt meestal bij de fabrikant/registratiehouder in samenspraak met de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Voorkomende redenen zijn: fout in bedrukking, verpakking of bijsluiters, (deels) verwisseling tabletten, stabiliteitsdata niet binnen de vereiste specificaties, verontreiniging, registratie doorgehaald, inbreuk op patent. 'Recalls' kunnen plaatsvinden op groothandelniveau, op apotheekniveau of op het niveau van de patiënt. De meeste 'recalls' zijn op apotheekniveau. Groothandels voeren blokkades onmiddellijk uit en faciliteren de retourstroom naar de fabrikant binnen afgesproken termijnen.

Preparaten Opiumwet

In de dagelijkse praktijk wordt een veertigtal stoffen voorgeschreven die onder de Opiumwet vallen. De middelen zijn in aantal ongeveer gelijk vertegenwoordigd op lijst I Narcotica (bijv. morfine) en lijst II Psychotrope stoffen (bijvoorbeeld oxazepam). Onlangs is 4-hydroxyboterzuur (GHB) overgeheveld van lijst II naar lijst I.⁸ Lijst I-preparaten worden in een speciale kluis bewaard. Bij het afleveren van lijst I-preparaten in de apotheek wordt een formulier bijgeleverd. Dit formulier dient door de apotheekhoudende te worden afgetekend voor ontvangst van het betreffende preparaat en het aantal. Een doorslag van dit getekende formulier dient binnen drie werkdagen te zijn terugbezorgd bij de groothandel. In het algemeen stelt de groothandel daartoe enveloppen ter beschikking voorzien van antwoordnummer. Het is fout om de getekende formulieren in het groothandelskrat terug te sturen, omdat de kans op kwijtraken dan te groot is. Helaas is het nog niet toegestaan om via een elektronische handtekening de ontvangst te bevestigen. Dezelfde ontvangstbevestiging is nodig voor de in de praktijk gebruikte lijst II-preparaten met flunitrazepam, glutetimide, pentazocine en buprenorfine. Het lijst I-preparaat codeïne met minder dan 100 mg per doseringseenheid of niet meer dan 2,5% concentratie in een



Figuur 1 Scan van product te leveren in koude keten.

oplossing is daarentegen vrijgesteld van deze verplichting. De groothandel heeft in het algemeen de juiste voorselectie gemaakt voor de begeleidende formulieren, zodat de praktijkhoudende alleen op de juistheid van de afgeleverde zending hoeft te controleren en af te tekenen. Het valt op dat de laatste jaren vooral het voorschrijven van preparaten met de stof methyfenidaat van lijst I sterk is toegenomen.

Preparaten Wet voorkoming misbruik chemicaliën (wvmc)

De stoffen efedrine, ergotamine en ergometrine vallen onder de bepalingen van de wvmc.⁹ Deze stoffen worden als precursor voor drugs gebruikt. Zo kan er met behulp van ergotamine LSD worden gemaakt. Om deze stoffen te mogen ontvangen, dient de apotheek over een activiteitenvergunning te beschikken en ook bij iedere aflevering de reden voor het gebruik schriftelijk door te geven. De laatste jaren worden deze stoffen in de medische praktijk steeds minder voorgeschreven.

Via Artsenverklaring

Volgens de Regeling Geneesmiddelenwet is het mogelijk om geneesmiddelen zonder handelsvergunning ter hand te stellen.¹⁰ De IGZ heeft hiervoor een formulier opgesteld.¹¹

Een ingevuld formulier is geldig indien:

- de naam van de arts leesbaar is ingevuld;
- het formulier ondertekend is en voorzien is van datum van ondertekening en wel binnen de termijn van één jaar van de huidige datum;
- de patiënt is omschreven door middel van een code (meestal: initialen – M of V – geboortedatum);
- de indicatie vermeld is;
- de naam van het geneesmiddel is vermeld (generiek of spécialité).

In de psychiatrie wordt tranylcypromine (Parnate®) al jarenlang veelvuldig op deze manier voorgeschreven. De intentie van de IGZ is zicht te houden op het aantal patiënten dat gebruikmaakt van niet in Nederland geregistreerde geneesmiddelen. Bij deze vorm van distributie is extra aandacht nodig voor het goed opzetten van de farmacovigilantie.

Risicovolle stoffen

Fabrikanten zijn verplicht veiligheidsinformatiebladen ter beschikking te stellen over risicovolle stoffen. Geneesmiddelen zelf zijn hiervan uitgezonderd.¹² Klassenindeling op basis van de stof alleen, zoals niveau 2, bestaat niet meer. Per situatie dient een inschatting gemaakt te

worden op basis van: risico = toxiciteit × blootstelling.¹³ Wat betreft blootstelling is de grootste kans aanwezig bij grondstoffen en vloeistoffen. Wat betreft indeling naar toxiciteit kan gebruikgemaakt worden van de indeling in carcinogene stoffen, mutagene stoffen en voor de voortplanting giftige stoffen volgens de szw-lijst.¹⁴ Tijdens vervoer en opslag is het raadzaam om aanvullende maatregelen in de vorm van beschermende verpakking en veilige plaatsing te treffen ten einde breuk te voorkomen. Training van personeel en hulpmiddelen om bij breuk vakkundig op te ruimen beperken het risico.

Distributiekanaal geneesmiddelen

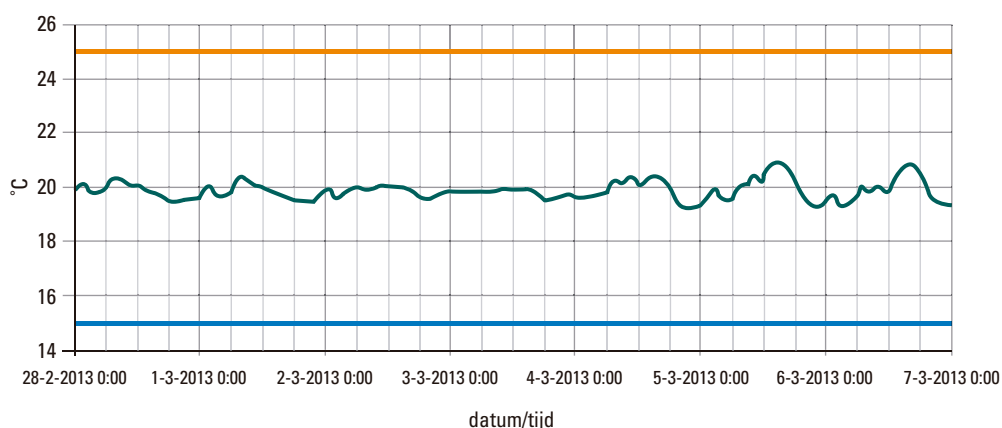
Tijdens het registreren van een geneesmiddel bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen wordt bepaald of het geneesmiddel de kanalisatie UR, UA, UAD of AV toebedeeld krijgt. Groothandels zijn slechts geautoriseerd om geneesmiddelen af te leveren bij een apotheekhoudende die ingeschreven staat conform de bepalingen van de Geneesmiddelenwet. Dit betekent dat gezondheidszorginstellingen, apotheekservicepunten, privéklinieken of opleidingsinstituten geen geneesmiddelen mogen ontvangen van een groothandel. Uitgezonderd is uiteraard een beperkt aantal geneesmiddelen beschikbaar voor algemene verkoop zoals paracetamol bij benzinestations.

Distributie en temperatuurbeheersing in de praktijk verderop in de keten

De apotheek bestelt de meeste geneesmiddelen aan het einde van de dag bij de groothandel. Ze worden 's nachts afgeleverd en in een sluis geplaatst. Voor de koude-keten geneesmiddelen is er meestal een koelkastje beschikbaar of anders wordt een koelbox achtergelaten. In het algemeen vindt dan 's morgens de overheveling plaats naar een koelkast in de apotheek. Uiteraard zijn ook hier kalibreren en temperatuurcontrole van toepassing.

Distributie via werkvoorraad

Voor artsen werkzaam bij een aanbieder van geestelijke gezondheidszorg, gehandicaptenzorg of verpleging en verzorging is vaak een werkvoorraad wenselijk om snel te kunnen toedienen aan patiënten.¹⁵ In situaties dat de apotheker een geneesmiddel niet binnen de gewenste termijn ter hand kan stellen aan de patiënt, kan de arts de geneesmiddelen zelf uit de werkvoorraad aan deze patiënt verstrekken ter overbrugging van de leveringstermijn. Op de werkvoorraad zijn extra procedures van toepassing met betrekking tot temperatuurbeheersing, sleutelbeheer en verantwoording van gebruik.



Figuur 2 Registratie bewaren bij kamertemperatuur.

Distributie via artsentas

Door temperatuurschommelingen in de auto is het vaak niet goed mogelijk aan de vereiste bewaarcondities voor geneesmiddelen te voldoen.¹⁶ Als gevolg daarvan is de werkzaamheid van het geneesmiddel tot de vermelde expiratedatum niet gegarandeerd. Het is raadzaam bij de aflevering van het geneesmiddel de expiratedatum op een (bijgevoegd) geneesmiddelenoverzicht te noteren en ten minste tweemaal per jaar de inhoud van het ampullenetui te (laten) controleren. Een praktisch en veilig advies is om de visitetas niet in de auto te laten staan. Uiteraard zijn op deze algemene regel uitzonderingen te bedenken, bijvoorbeeld wanneer de geneesmiddelen uitsluitend in een auto met airco worden vervoerd of de auto tussentijds op een donkere, droge en koele plaats staat en de temperatuur tijdens gebruik van het voertuig niet boven de 40 °C komt. Geneesmiddelen die in de visitetas worden bewaard, zijn bijvoorbeeld *atropine* en *glucagon*.

Atropine kan op verschillende manieren ontleden, maar bij een juiste pH is de houdbaarheid bij kamertemperatuur meer dan drie jaar. Hydrolyse verloopt sneller bij een hogere temperatuur, zoals in de visitetas kan ontstaan, en de houdbaarheid kan daardoor zijn bekort. Glucagon is een eiwit. Het wordt gevriesdroogd geleverd in een flacon. In deze staat is dit eiwit relatief goed houdbaar. De productinformatie geeft een bewaartermijn aan van drie jaar in de koelkast of (bij de gebruiker) 18 maanden bij 25 °C. Glucagon is niet bestand tegen bewaring onder 0 °C. Aanvullende temperatuurmetingen en maatregelen door de arts in dit gedeelte van de keten zullen meer zekerheid geven.

Distributie bij evenementen

Een speciale variant op de werkvoorraad bij een instelling in combinatie met spoedeisende hulp is bijvoorbeeld de

werkvoorraad gecombineerd met de artsentas bij een stichting als Medische Ondersteuning Sportevenementen (MOS).¹⁷ MOS verleent eerste medische hulp bij sportevenementen variërend van fietstochten voor 12.000 liefhebbers tot de UCI WorldTour voor professionals. Toegepaste medicatie bij valpartijen zijn bijvoorbeeld epinefrine, atropine, midazolam en fentanyl.

Deze geneesmiddelen dienen ter plekke beschikbaar te zijn tijdens de koersen meestal in het weekend in de artsentassen op de motoren, in de volgwagens, in de ambulances en in het veldhospitaal. In zo'n geval dienen er in de praktijk extra regels opgesteld te worden ten aanzien van controles en vervaldata door de toezichthoudend apotheker in overleg met de artsen.

Bewaartermijnen bij afwijkende temperatuur

In de praktijk is er behoefte de bewaartijd te schatten bij een andere temperatuur dan die waarbij het houdbaarheidsonderzoek is uitgevoerd. Een situatie waarbij dit aan de orde kan komen, is de artsentas, maar ook wanneer een patiënt geneesmiddelen meeneemt op vakantie. Berekeningen door apothekers om een houdbaarheidstermijn te voorspellen, mogen alleen worden toegepast als het geneesmiddel alleen thermische degradatie ondergaat bij de andere bewaar temperatuur en geen fysisch-chemische afbreuk of microbiologische achteruitgang optreedt. Schattingen kunnen alleen worden gedaan als het gaat om kleine temperatuurverschillen. Gegevens over de werkelijke temperatuur hebben de voorkeur.

Het verdient de voorkeur een koeltas mee te nemen. Tijdens de vliegreis dient in het bijzonder opgelet te worden dat er geen biologicals vervoerd worden in de bagageruimte in verband met bevroeringsgevaar. De

Rekenvoorbeeld bij reizigers

Een patiënt gaat met een rugzak (zonder koelelementen) op vakantie naar een land waar de gemiddelde temperatuur rond de 30 °C ligt. Het geneesmiddel dat hij gebruikt, heeft vanwege chemische ontleding een totale houdbaarheid van drie maanden in de koelkast. Hoe lang kan de patiënt het geneesmiddel op vakantie gebruiken?

Stel: de koelkasttemperatuur is 5 °C en de maximale bewaartermijn komt overeen met een gehalteachteruitgang van 10%. Als vuistregel naar de veilige kant geldt dat per tien graden temperatuursverhoging de ontleding viermaal zo snel verloopt. Bij een temperatuur van 30 °C is de houdbaarheid $4^{25/10} = 32$ maal zo kort. Het middel kan dus circa drie dagen in de rugzak worden bewaard.¹⁸

meeste geneesmiddelen (tabletten) kunnen in het algemeen bij afwezigheid van een airco in warme landen in de koelkast in plaats van op kamertemperatuur worden bewaard.

In de Verenigde Staten wordt voor het bepalen van de status van producten gebruikgemaakt van de gemiddelde kinetische temperatuur.¹⁹ Hierbij wordt de temperatuur berekend die gedurende een bepaalde periode hetzelfde effect zou hebben op de thermische degradatie van het product als dat in werkelijkheid heeft plaatsgevonden gedurende dezelfde periode met verschillende temperaturen. De berekening kent meer gewicht toe aan hogere temperaturen.

Vervalste geneesmiddelen

De afgelopen jaren is het aantal vervalste geneesmiddelen (aangetroffen door douane, VWA, IGZ of fabrikanten zelf) aanzienlijk toegenomen. Aan de Europese buitengrenzen worden vele miljoenen vervalste geneesmiddelen door de douane onderschept.²⁰ Er wordt gevreesd dat de handel in vervalste geneesmiddelen op den duur proporties aanneemt vergelijkbaar met de handel in drugs, omdat het voor de crimineel in meerdere opzichten zeer lucratief is om zich met deze handel in te laten (zeer winstgevend, lage pakkans, relatief lage straffen). Alleen al in Nederland bedraagt de handel naar schatting zo'n 79 miljoen euro per jaar. Dat is verontrustend, ook omdat de vervalsingen steeds professioneler worden vervaardigd. Het verschil tussen echt en vervalst is nauwelijks waarneembaar en uitsluitend kan meestal alleen door laboratoriumonderzoek worden gegeven. Een belangrijke bron van toename van het aantal vervalsingen in de westerse wereld is het

Gemiddelde kinetische temperatuur

Er wordt gebruikgemaakt van de natuurlijke logaritme van absolute temperaturen. Bijvoorbeeld voor een verpakking medicijnen die gedurende twee uur in een ruimte van 20 °C bewaard wordt, vervolgens bij 2 °C gedurende vier uur en aansluitend één uur in een overslagstation bij 25 °C is de berekende gemiddelde kinetische temperatuur gedurende zeven uur 15,7 °C. In de praktijk kan dit snel worden berekend met geprogrammeerde dataloggers. Gecontroleerd koel bewaren is gedefinieerd als de thermostaattemperatuur tussen 2 en 8 °C. Daarbij zijn afwijkingen mogelijk tussen 0 en 15 °C gedurende opslag, overslag en distributie, zodanig dat het berekende kinetisch gemiddelde niet hoger is dan 8 °C. Pieken tot 25 °C zijn toegestaan indien de fabrikant dit aangeeft en op voorwaarde dat deze de periode van 24 uur niet overschrijden, tenzij ondersteunende stabiliteitsdata beschikbaar zijn of de fabrikant andere aanvullende instructies geeft.

internet. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan, zowel naar het bestelgedrag van mensen op internet als naar de omvang van vervalsingen die via internet op de markt worden gebracht. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat 3% tot 10% van de Nederlandse bevolking geneesmiddelen via internet bestelt. Ook blijkt uit onderzoek dat naar schatting tussen de 50% en 90% van de geneesmiddelen die in Nederland via het internet gekocht wordt vervalst is. Het gaat dan vooral om slaap- en kalmeringsmiddelen, spierversterkende middelen, afslankmiddelen en erectiebevorderende middelen. In tijden van dreigende infectieziekten worden ook virusremmers en antibiotica via internet aangeschaft. Het is geen uniek Nederlands probleem. De WHO neemt deze trend in alle westerse landen waar.²¹ De omvang van de risico's is niet precies bekend. Het hangt ook sterk af van het soort vervalsing. Vervalste geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld veel werkzame stof bevatten of een andere werkzame stof. Soms bevatten ze helemaal geen werkzame stof of zijn ze verontreinigd met gevaarlijke stoffen als insecticiden of zware metalen. Duidelijk is dat het nooit goed voor de gezondheid is wanneer geneesmiddelen zijn gemaakt in een niet-steriele omgeving met ondeugdelijke apparatuur waarbij grondstoffen van onduidelijke herkomst worden gebruikt. De vervalste producten hebben met elkaar gemeen dat men nooit zeker kan zijn van de samenstelling en de kwaliteit. Zelfs in de legale distributieketen zijn de afgelopen jaren enkele incidenten geweest met vervalste producten. In 2004 is er vervalste Cialis® aangetroffen.²² De neptabletten bevatten slechts een vijfde gedeelte tadalafil en een vleugje sildenafil. In 2009 zijn er vervalste NovoFine® insulinenaalden aangetroffen.²³ Deze hadden onder andere bramen.

In januari 2013 is de richtlijn tegen vervalsing van medicijnen van kracht geworden.²⁴ Als ‘vervalst’ worden in de richtlijn aangemerkt geneesmiddelen met een valse voorstelling van identiteit (verpakking, etikettering, naam of samenstelling), oorsprong (fabrikant, houder van de handelsvergunning, land van herkomst) of geschiedenis (blijkend uit de documentatie over distributie). Dit is dus een ruim begrip van vervalsingen. De richtlijn focust zich met name op receptgeneesmiddelen, omdat het risico van vervalsingen zich daar afspeelt.

De richtlijn verplicht de overheid tot het opzetten en uitvoeren van informatiecampaagnes over de gevaren van vervalste geneesmiddelen en van een nationale website over de erkende adressen voor verkoop van geneesmiddelen op afstand. Erkende apotheken zullen op iedere pagina van hun website herkenbaar zijn aan een officieel logo. Daarnaast wordt een aantal nieuwe verplichtingen geïntroduceerd voor actoren die tot dusver niet zelfstandig onder de geneesmiddelenregelgeving waren gebracht. Het betreft fabrikanten, importeurs en groothandelaren van werkzame stoffen, maar ook ‘bemiddelaars’ in geneesmiddelen. Een bemiddelaar is betrokken bij activiteiten in verband met de verkoop of inkoop van geneesmiddelen zonder dat er sprake is van fysieke omgang met de geneesmiddelen. Bemiddelaars worden verplicht zich vooraf te registreren. Bemiddeling zonder registratie is verboden. Hiermee wordt bereikt dat ook deze actoren scherper in het vizier komen van de toezichtautoriteiten.

In onderliggende regelgeving worden komende jaren gedetailleerde regels uitgewerkt ten aanzien van de veiligheidskenmerken.²⁵ Op de buitenste verpakking van geneesmiddelen op recept moeten geavanceerde identificatie- en authenticatiekenmerken per product van een fabrikant worden gebruikt, plus serialisatie op artikel-niveau in de vorm van een uniek, niet-voorspelbaar nummer. Dat nummer zal niet alleen voor de mens leesbaar moeten zijn, maar moet ook met een machine kunnen worden uitgelezen via een barcode zoals de 2D-datamatrixcode. De code kan tevens batchnummer en vervaldatum gaan bevatten en/of een nummer voor de zorgverzekering.

De veiligheidskenmerken dienen op authenticiteit te kunnen worden gecontroleerd door de diverse specifieke spelers in de distributieketen, zowel in de keten bij groothandelaars als aan het eindpunt bij apotheken. Hiertoe wordt een centraal systeem van gegevensbanken opgezet.

De onderliggende wetgeving aangaande de veiligheidskenmerken wordt in 2014 verwacht. Aansluitend zijn er grote technische aanpassingen in het veld nodig. De verplichting om batchnummers op deze manier vast te leggen treedt vervolgens drie jaar na het van kracht worden van deze wetgeving in werking.²⁶

Alle nieuwe regels hebben het gemeenschappelijke doel de kwaliteit in de reguliere keten ook in de toekomst te borgen.

Conclusie en suggestie

De nieuwe GDP-regels dragen bij aan het handhaven van de kwaliteit in het distributiekanaal van het geneesmiddel en het tegengaan van het binnendringen van vervalsingen. Geneesmiddelen worden daardoor veilig in de apotheek afgeleverd. Extra maatregelen zijn met name van toepassing op het beheersen van de temperatuur en in de toekomst op het toepassen van veiligheidskenmerken op verpakkingen. De principes van deze regels zijn in de hele keten toepasbaar tot bij de eindgebruiker.

Literatuur

5. Richtsnoeren 2013/C68/01 inzake goede distributiepraktijken voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Publicatieblad van de Europese Unie, 8 maart 2013 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:068:0001:0014:NL:PDF>).
6. Bouwman-Boer Y, Touw DJ, Houdbaarheid van geneesmiddelen. Geneesmiddelenbulletin 2011;45(12):133-9.
16. Fraanje WL, Giesen PHJ, Knobbe K, Putten AM van, Draijer LW. Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. Huisarts Wet 2012;55(5):210-20.
23. Barends D, Lie J, Moester M, Schutjens MH, Venhuis B, Kaste D de. Ontdekte vervalste farmaca ‘topje van ijsberg’. PharmWeekbl 2009;144(39):28-31.
24. Richtlijn 2011/62/EU van het Europees Parlement en de Raad van 8 juni 2011 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, om te verhinderen dat vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen belanden (eur-lex.europa.eu).

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.mfm-online.nl.

Financiële banden: de auteur heeft geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.