

Udskriftsdato: 3. januar 2026

BEK nr 515 af 15/05/2025 (Historisk)

Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om Danske Lægemiddelstandarder 2023.7

Ministerium: Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Journalnummer: Indenrigs- og Sundhedsmin.,
Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 2024020501

Senere ændringer til forskriften

BEK nr 1513 af 02/12/2025

Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om Danske Lægemiddelstandarder 2023.7

§ 1

I bekendtgørelse nr. 659 af 30. maj 2023 om Danske Lægemiddelstandarder 2023.7, som ændret ved bekendtgørelse nr. 1430 af 30. november 2023, bekendtgørelse nr. 181 af 25. februar 2024, bekendtgørelse nr. 590 af 28. maj 2024, bekendtgørelse nr. 1202 af 21. november 2024 og bekendtgørelse nr. 241 af 25. februar 2025, foretages følgende ændring:

1. *Bilag 4* affattes som bilag 1 til denne bekendtgørelse.

§ 2

Bekendtgørelsen træder i kraft den 1. juni 2025.

Lægemiddelstyrelsen, den 15. maj 2025

NILS FALK BJERREGAARD

/ Jeanne Majland

Magistrelle lægemidler

Indeholder:

4.1 Magistrelle lægemidler mv.

Tabel 4.1.1: Skematisk opdeling af typer af magistrelle fremstillinger og færdigtilberedninger

4.2 Fremstilling af magistrelle lægemidler

4.3 Tillæg til lægemiddelformstandarder

4.4 Kontrol af magistrelle lægemidler

Tabel 4.4.1: Test af magistrelle lægemidler

4.5 Opbevaring af magistrelle lægemidler

4.1 Magistrelle lægemidler mv.

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

Ved ordination af et magistrelt lægemiddel fra et apotek gælder § 13 i apotekerloven. Sygehusapoteker er ikke omfattet af § 13 i apotekerloven (jf. § 60 modsætningsvist).

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

Ud over magistrel fremstilling kan et sygehusapotek også foretage færdigtilberedning af lægemidler. Færdigtilberedning skal ske efter enten bekendtgørelse om kvaliteten af færdigtilberedninger eller efter kravene i dette bilag om magistrelle lægemidler. Der vil også kunne ske færdigtilberedning på baggrund af magistrelt fremstillede lægemidler efter enten reglerne i bekendtgørelse om kvaliteten af færdigtilberedninger eller efter kravene i dette bilag. Færdigtilberedninger foretaget efter bekendtgørelse om kvaliteten af færdigtilberedninger er ikke omfattet af kravene i dette bilag.

Færdigtilberedning og magistrel fremstilling dækker over flere principielt forskellige måder at fremstille lægemidler på, jf. nedenfor:

1. Patientspecifik magistrel fremstilling eller færdigopblanding af et registreret lægemiddel eller lægemiddel efter udleveringstilladelse, hvor hvert færdigopblandet lægemiddel er unikt (enkeltenhed). Hver batchjournal indeholder en enhed.
2. Serie fremstilling af enkeltenheder er færdigopblanding af registrerede lægemidler eller lægemidler efter udleveringstilladelse, fremstillet lige efter hinanden, hvor hvert færdigopblandet lægemiddel er ens. Hver batchjournal kan indeholde flere ens enheder med samme batchnummer.

3. Bulkproduktion hvor fremstillingen foregår ud fra registrerede lægemidler/lægemidler efter udleveringstilladelse eller aktive stoffer til en homogen blanding. Ud fra denne blanding fremstilles et antal ens enheder. Hver batchjournal indeholder ens enheder med samme batchnummer.

Tabel 4.1.1: Skematisk opdeling af typer af magistrelle fremstillinger og færdigtilberedninger, jf. (1), (2) og (3) som ovenfor angivet.

	Type	Patientspecifik (1.)	Seriefremstillede enkeltenheder (2.)	Bulk (3.)
1.	Færdigtilberedning, herunder bl.a. cytostatika, antibiotika, monoklonale antistoffer, TPN og koblinger	X	X	
2.	Magistrel fremstilling: Reformulering af lægemiddel (f.eks. suspension af tablet eller indkapsulering)	X	X	
3.	Magistrel fremstilling: Fremstilling ud fra en bulk af et registreret lægemiddel			X
4.	Magistrel fremstilling: Fremstilling ud fra aktivt stof (traditionel magistrel fremstilling ud fra råvarer)	X		X

For så vidt angår analyse af de i tabel 4.1.1 angivne typer, så henvises der til senere tekst om kontrol af magistrelle lægemidler.

Magistrelle lægemidler skal fremstilles, kontrolleres og lagerholdes i overensstemmelse med de for lægemidler i øvrigt gældende standarder i Den Europæiske Farmakopé, Danske Lægemiddelstandarder samt Lægemiddelstyrelsens 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 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 versus de risici, 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. De i tabel 4.1.1. to første typer er undtaget for udarbejdelse af en risikovurdering. Disse er dog ikke undtaget for en farmaceutisk vurdering af fremstillingen, jf. nedennævnte afsnit om produkt dossier.

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 et markedsført lægemiddel).
2. Lægemedelform og administrationsvej (f.eks. udgør parenterale lægemidler en større risiko end salver/cremer).
3. Antal produktionsbatcher pr. år samt batchstørrelse (stor produktion udsætter flere patienter for risici)
4. Farmakologisk effekt af lægemidlet ved den aktuelle administrationsvej (f.eks. er stærkt virkende lægemidler en øget risiko).
5. Terapeutisk vindue (dosisinterval for terapeutiske doser). Snævert terapeutisk vindue er en øget risiko.
6. Type af fremstillingsproces (f.eks. udgør aseptisk fremstillede lægemidler en større risiko end terminalt steriliserede lægemidler).

For at kunne udarbejde risikovurderingen skal det apotek/sygehusapotek, som fremstiller det magistrelle lægemiddel, modtage alle relevante informationer om ordinationen eller en kopi af recepten fra det apotek/sygehusapotek, som har modtaget recepten/medicinrekvisitionen.

I de tilfælde hvor apoteket/sygehusapoteket, som fremstiller det magistrelle lægemiddel, vurderer, at risikovurderingen falder negativt ud, skal apoteket/sygehusapoteket, som fremstiller det magistrelle lægemiddel, forelægge risikovurderingen for den ordinerende læge, så lægen kan vurdere om ordinationen skal ændres.

Produktdossier

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

Magistrelle lægemidler, som er fremstillet til umiddelbar udlevering til patienter, 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 et magistrelt lægemiddel, som er nødvendigt for patienten. Udleveringen fritager ikke fra kravet om, at produktdossier skal udarbejdes efterfølgende.

Et produktdossier skal, hvis relevant, indeholde følgende:

- a. Dokumentation for det magistrelle lægemiddels særlige værdi for patienten inklusive risikovurderingen.
- b. Dokumentation for at aktive stoffer, hjælpestoffer og emballage opfylder relevante krav, under hensyntagen til specifikke patienters behov.
- c. Beskrivelse af fremstillingsprocessen i fremstillingsforskriften 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. Oplysning om holdbarhed og holdbarhedsdokumentation.

Indholdet og detaljeringsgraden af oplysningerne i produkt dossieret, som er nævnt i punkt a til f ovenfor, afhænger af lægemidlets generelle risikoprofil. Produkt dossier bør være mere omfattende for lægemidler, der indebærer en højere risiko, end for dem der indebærer en mindre risiko.

Opbevaring af produkt dossier og risikovurderinger

Apoteker og sygehusapoteker skal, efter anmodning eller i forbindelse med inspektion fra Lægemiddelstyrelsen, kunne fremvise produkt dossierer og risikovurderinger.

4.2 Fremstilling af magistrelle lægemidler

Magistrelle lægemidler skal fremstilles under forhold og betingelser, der efterlever reglerne i bekendtgørelse nr. 1358 af 18. december 2012 om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter.

Råvarer

Råvarer til fremstilling af magistrelle lægemidler skal anvendes i en renhed og med tekniske egenskaber, der er egnet for det givne formål. Det er apotekets eller sygehusapotekets ansvar at sikre sig, at råvarernes kvalitet lever op til dagens standard. Som grundlag for kvalitetsbedømmelsen anvendes standarden i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, en standard i en anden gældende farmakopé (en national farmakopé eller The United States Pharmacopoeia/National Formulary) eller i en tidligere dansk eller udenlandsk farmakopé. Hvis der ikke findes en standard for råvaren, skal der foretages en kvalitetsbedømmelse baseret på principperne i den gældende udgave af Den Europæiske Farmakopé. Apoteket eller sygehusapoteket skal i eget laboratorium analysere råvarerne eller have en kontrakt med et analyselaboratorium om at foretage kontrol af de råvarer, der skal anvendes til fremstilling af det magistrelle lægemiddel. Omfanget af kontrollen skal følge gældende GMP-regler.

Ved fremstilling af et magistrelt lægemiddel skal der desuden tages hensyn til de tilgængelige oplysninger om råvarernes uforlidelighed, tekniske egenskaber og retningslinjer for deres varmebehandling samt andre forhold af betydning for deres anvendelse, som er relevante for det pågældende lægemiddel. Der skal også tages hensyn til de tilgængelige oplysninger om fremstillingsmåden for tilsvarende lægemidler.

Kilder for oplysninger om råvarer og lægemiddelfremstilling er primært den Europæiske Farmakopé, herunder den generelle monografi »Substances for pharmaceutical use«, og derudover bl.a. præparatmonografier i British Pharmacopoeia og United States Pharmacopoeia/National Formulary; tidligere officielle monografisamlinger samt værker som The Pharmaceutical Codex (The Pharmaceutical Press, London) og Martindale: The Extra Pharmacopoeia (The Pharmaceutical Press, London). Også elektroniske medier som f.eks. Micromedex kan være en mulig kilde til information.

Ordineres et magistrelt lægemiddel under anvendelse af navnet på en farmaceutisk specialitet, men i en afvigende styrke, skal det magistrelle lægemiddel fremstilles under anvendelse af samme lægemiddelstof og den samme relation mellem specialitetens styrkeangivelse og indgående mængde lægemiddelstof. I den udstrækning, det er muligt, skal det magistrelle lægemiddel fremstilles under anvendelse af det/de samme hjælpestoffer, som er anvendt i den farmaceutiske specialitet.

Ordineres et magistrelt lægemiddel under angivelse af navnet på et lægemiddel, der er beskrevet i en tidligere gældende monografisamling eller i en udenlandsk monografisamling, skal det magistrelle lægemiddel fremstilles i overensstemmelse med forskriften i den pågældende monografisamling.

Ordineres et magistrelt lægemiddel fremstillet uden tilsætning af konserveringsstof skal der ses bort fra eventuelle bestemmelser om konservering i den tilhørende lægemiddelformstandard.

Ved fremstilling af magistrelle lægemidler bør der anvendes almindeligt anvendte hjælpestoffer. Visse magistrelle lægemidler skal, som det fremgår af Tillæg til lægemiddelformstandarder senere i denne sektion, fortrinsvist fremstilles under anvendelse af bestemte hjælpestoffer eller mellemprodukter.

Magistrelle lægemidler, der er ordineret som opløsninger i vand, sprit eller olie, skal fremstilles som opløsninger i henholdsvis rensset vand, ethanol 96 % eller jordnøddolie.

Mellemprodukter

Det er ved fremstillingen af magistrelle lægemidler tilladt at anvende mellemprodukter, når den tilsigtede virkning af lægemidlerne ikke påvirkes heraf. Ordineres et mellemprodukt som lægemiddel, skal det håndteres i overensstemmelse med den relevante lægemiddelformstandard og benævnes med den relevante standardterm.

- | | |
|-------------|--|
| Dekokt | Mellemprodukter, der er drogeudtræk fremstillet ved overhældning af drogen med vand og påfølgende opvarmning i vandbad, betegnes dekokter. Sædvanligvis fremstilles 10 dele dekokt ud fra 1 del droge. Dekokter må ikke opbevares. |
| Diluendum | Mellemprodukter, der er stamopløsninger af råvarer eller flydende drogeudtræk af angiven styrke, betegnes diluenda. Det kvantitative indhold af lægemiddelstof i et diluendum må højst afvige 5 % fra det tilstræbte. |
| Infus | Mellemprodukter, der er drogeudtræk, fremstillet ved overhældning af drogen med kogende vand og påfølgende henstand, betegnes infuser. Sædvanligvis fremstilles af 1 del droge 10 dele infus. Infuser må ikke opbevares. |
| Trituration | Mellemprodukter, der er udrivninger af et eller flere lægemiddelstoffer med faste, flydende eller salveagtige hjælpestoffer, betegnes triturationer. Det kvantitative indhold af lægemiddelstof i en trituration må højst afvige 5 % fra det tilstræbte. |

Isotoniske vandige opløsninger

Ved fremstilling af magistrelle lægemidler, der er vandige opløsninger eller dispersioner, som er beregnet til at bringes i direkte kontakt med blod, tåre- eller vævsvæsker, bør det tilstræbes, at formuleringen er isohydrisk og, af hensyn til de fysiologiske forhold på applikationsstedet, uden stødpudeeffekt. Eventuel justering af formuleringens pH bør derfor fortrinsvist udføres ved hjælp af en opløsning af en stærk syre eller base, primært saltsyre eller natriumhydroxid.

Betimeligheden i at fremstille magistrelle lægemidler med afvigende pH beror på en farmaceutisk vurdering af hensyn til lægemidlets stabilitet, de fysiologiske forhold på applikationsstedet samt mængden af lægemiddel, der skal appliceres. Der findes ikke generelle regler for anvendelsen af ikke-isohydriske opløsninger og dispersioner, men følgende forhold kan tjene som en rettesnor.

Parenterale lægemidler	Infusionsvæsker fremstilles normalt isohydriske og uden stødpudekapacitet. Opløsninger med ikke-fysiologisk pH, men pH indenfor intervallet 4 til 8 og uden stødpudekapacitet, kan accepteres, når de indgives langsomt. Generelt bør basiske opløsninger undgås. Hvis der anvendes en stødpude, bør opløsningens pH ligge mellem 7,0 og 7.5. Organismens tolerance over for injektionsvæsker til intravenøs og intraarteriel injektion er generelt større end over for infusionsvæsker på grund af det mindre administrerede volumen. Anvendelsen af stødpude kan accepteres for opløsninger i det sure område. Toleransen over for injektionsvæsker med afvigende pH er i øvrigt stærkt afhængig af såvel det administrerede volumen som administrationsstedet, herunder blodgennemstrømning på applikationsstedet. Forholdene ved subkutan injektion er de mest kritiske, fordi der ikke er lokal stødpudeeffekt, og fordi den administrerede dosis kun langsomt fordeles i vævene. Magistrelle lægemidler beregnet for injektion direkte på virkningsstedet, f.eks. intraoculær og intratekal injektion, bør være isohydriske og skal være uden stødpudeeffekt.
Øjendråber og øjenbadevand	Vandige opløsninger og dispersioner anses normalt for irritationsfri, når pH ligger mellem 7 og 9. Hvis pH er mindre end ca. 6, vil øjendråber fremkalde øget tåresekretion. Hvis stabilitetshensyn nødvendiggør pH under 6, bør der ikke anvendes stødpude.

4.3 Tillæg til lægemiddelformstandarder

Ved fremstilling af magistrelle lægemidler skal de regler, der fremgår af de tilhørende lægemiddelformstandarder, suppleres eller tilpasses i overensstemmelse med de følgende anvisninger og bestemmelser.

Creme

Magistrelle cremer fremstilles, når intet andet er ordineret, med følgende cremegrundlag:

Basiscreme I	Polysorbat 80	5 g
	Cetostearylalkohol, emulgerende (type B)	50 g
	Paraffinolie	50 g
	Glycerolmonostearat 40–50	60 g
Basiscreme II	Methylparahydroxybenzoat	
	Glycerol 85 %	
	Sorbitol	70 g
	Vand, rensat	<u>724 g</u>
		1000 g

I sammensmeltes ved ca. 70° C, og II, der forud er opvarmet til kogning og derefter afkølet til 65–70° C, tilblandes under omrøring. Blandingen omrøres jævnlgt under afkølingen.

Hvid creme.

Blandingen af I og II tåler varmebehandling ved 100° C i 20 minutter.

Ved fremstilling af magistrelle cremer skal faste stoffer, der ikke opløses fuldstændig i cremegrundlaget, umiddelbart før anvendelsen sigtes gennem sigte 125.

Magistrelle cremer, der skal konserveres (dvs. cremer, der indeholder mere end 20 % vand), kan konserveres med 0,1 % (w/v) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %.

Gel

Magistrelle geler, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1 % (w/v) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %.

Injektionsvæske

Magistrelle injektionsvæsker, der ordineres i enkeltdosis-beholdere med et deklareret volumen på indtil 20 ml, skal være tilsat følgende overskud af injektionsvæske, beregnet i forhold til det nominelle volumen:

- indtil 0,75 ml	20 %
- over 0,75 ml og indtil 7,5 ml	10 %
- over 7,5 ml	5 %

Magistrelle injektionsvæsker, der skal konserveres, kan konserveres med 1 % (v/v) benzylalkohol, 0,5 % (w/v) phenol, 0,1 % (w/v) chlorcresol eller 0,1 % (w/v) methylparahydroxybenzoat.

Kutane væsker

Magistrelle kutane væsker, der skal konserveres (f. eks. slim), kan konserveres med 0,1 % (w/v) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %.

Næsedråber

Magistrelle næsedråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,01 % (w/v) benzalkoniumchlorid + 0,05 % (w/v) natriumedetat.

Orale dråber

Magistrelle dråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1 % (w/v) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %; eller med 0,05 % (w/v) kaliumsorbat.

Oralt pulver

Ved magistrel fremstilling af oralt pulver skal, hvis en råvare optræder i kvaliteter med forskellig densitet, vælges den kvalitet, som har den mindste densitet.

Oralt pulver, enkeltdosisbeholder

Magistrelle orale pulvere i endosisbeholdere skal veje mindst 500 mg. Orale pulvere indeholdende lægemiddelstof i mindre mængde tilsættes lactose eller andet indifferent hjælpestof, således at det enkelte pulvers masse bliver 500 mg.

Ved magistrel fremstilling af orale pulvere i endosisbeholder skal, hvis en råvare optræder i kvaliteter med forskellig densitet, vælges den kvalitet, som har den mindste densitet.

Orale væsker

Magistrelle orale væsker, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1 % (w/v) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %; eller med 0,05 % (w/v) kaliumsorbat.

Pudder

Ved magistrel fremstilling af pudder skal, hvis en råvare optræder i kvaliteter med forskellig densitet, vælges den kvalitet, som har den laveste densitet.

Salve

Ved fremstilling af magistrelle salver skal faste stoffer, der ikke opløses fuldstændig i salvegrundlaget, umiddelbart før anvendelsen sigtes gennem sigte 125.

Magistrelle salver, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1 % (w/w) parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10 % (v/v) i ethanol 96 %.

Suppositorier

Magistrelle suppositorier fremstilles, når ikke andet er ordineret, med hårdfedt som grundmasse og fortrinsvis ved støbning.

Faste stoffer, der er uopløselige i grundmassen, skal umiddelbart før anvendelsen sigtes gennem sigte 125.

Til fremstilling af suppositorier med et lavt indhold af lægemiddelstof (10 mg og derunder) er det tilladt at anvende dette i form af en trituration med lactose. Suppositorier, fremstillet med en grundmasse på fedtbasis, skal opbevares koldt

Tabletter

Ved magistrel fremstilling af ikke-overtrukne tabletter skal det i tabellen angivne system følges i størst mulig udstrækning.

Indhold af lægemiddelstof mg	Diameter mm	Tilstræbt bruttomasse mg ca	Grænser for bruttomasse mg
0 – 50	6	100	90-110
51 – 100	8	180	160-200
101 – 250	10	350	325-375
251 – 350	12	450	400-500
351 – 450	12	550	500-600
451 – 550	13,5	650	600-700
551 – 650	13,5	750	700-800
651 – 1200	15	delelig med 25	(eks. : 950-1050)

Tabletterne skal fremstilles i cirkelrund form med plane flader og skrå kant og skal med diameter 8-13,5 mm være forsynet med delekærv. Tabletter med diameter 6 mm må ikke forsynes med delekærv. Foreskrives tabletter, der indeholder 50 mg lægemiddelstof eller derunder, forsynet med delekærv, skal tabletterne fremstilles med diameter 8 mm (tilstræbt bruttomasse 180 mg).

Ved magistrel fremstilling af tabletter skal, hvis en råvare optræder i kvaliteter med forskellig densitet, vælges den kvalitet, som har størst densitet.

Lægemiddelstoffer, hvis opløselighed i vand er mindre end ca. 3 mg per ml, skal, medmindre nedennævnte metode A anvendes, opfylde følgende prøve for partikelstørrelse:

Lægemiddelstoffet fordeles i en væske med gode dispergeringsegenskaber, hvori stoffet ikke opløses. Ved mikroskopisk undersøgelse af suspension svarende til 10 µg af den faste fase må højst findes 20 partikler, hvis største dimension overstiger 25 µm, og heraf må højst 2 overstige 50 µm, medens ingen partiklers største dimension må overstige 90 µm.

Ved fremstilling af tabletter med et lavt indhold (5 mg og derunder) af lægemiddelstof kan blandingen af lægemiddelstof og hjælpestoffer fremstilles efter en af de nedenfor angivne metoder, idet metode A bør anvendes, når indholdet af lægemiddelstof er 1 mg og derunder.

Metode A: Lægemiddelstoffet opløses, om fornødent ved svag opvarmning, i et egnet flygtigt opløsningsmiddel, hvorefter den for tabletfremstillingen nødvendige mængde lactose (som mindst udgør 60 % af den tilstræbte bruttomasse) gennemfugtes med opløsningen, idet der skylles efter 2 gange, hver gang med ca. 10 % af den anvendte mængde opløsningsmiddel. Blandingen omrøres, til den er ensartet fugtet, og hensættes under omrøring, til den er tør. Efter sigtning (sigte 180) tilblendes stivelse og eventuelle andre stoffer, og blandingen sigtes.

Metode B: Lægemiddelstoffet (sigte 125) udrives med den for tabletfremstillingen nødvendige mængde lactose (sigte 125), og blandingen sigtes. Stivelse og eventuelle andre stoffer tilblendes, og blandingen sigtes.

Vagitorier

Magistrelle vagitorier, der fremstilles ved støbning, fremstilles som anført for suppositorier.

Øjenbadevand, øjendråber og øredråber

Magistrelt øjenbadevand, samt magistrelle vandige øjendråber og øredråber skal underkastes en varmebehandling ved den højeste temperatur, det pågældende lægemiddel må udsættes for; hvis lægemidlet fremstilles ex tempore, er det i stedet for varmebehandling dog tilladt at anvende filtrering gennem bakterieretentivt filter, f.eks. et membranfilter med porevidde 0,22 µm.

Magistrelt øjenbadevand og magistrelle øjendråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,5 % (v/v) phenethanol eller med 0,01 % (w/v) benzalkoniumchlorid + 0,05 % (w/v) natriumedetat. Magistrelle øredråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,5 % (v/v) phenethanol.

Diluenda og opløsningsmidler til fremstilling af øjenbadevand, øjendråber eller øredråber, der har været underkastet en varmebehandling i opbevaringsbeholderne, må opbevares i indtil 2 år, såfremt beholderne er forsynet med tætsluttende lukke. Når en beholder er anbrudt, må indholdet højst opbevares 1 måned; denne begrænsning gælder ikke for diluenda af konserveringsstoffer og af lægemiddelstoffer med tilstrækkelig baktericid virkning. På koldt sted må opbevaring kun finde sted i ikke anbrudt beholder med tætsluttende lukke.

Øjensalve

Magistrelle øjensalver fremstilles, når intet andet er ordineret, med følgende øjensalvegrundlag:

Basisøjensalve I	Paraffinolie	200 g
Basisøjensalve II	Vaselin	800 g
		1000 g

II smeltes på vandbad, I tilsættes, og blandingen afkøles under omrøring. Varmebehandles ved 140°C i 3 timer. Blandingen vil fremstå som en gul salve.

Ved fremstilling af magistrelle øjensalver skal faste stoffer, der ikke opløses fuldstændigt i salvegrundlaget, umiddelbart før anvendelsen sigtes gennem sigte 125.

4.4 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.

Patientspecifikke magistrelle lægemidler (til enkeltpatienter) og seriefremstillede (enkeltenheder jf. tabel 4.1.1) magistrelle lægemidler undtages fra krav om analyse. Magistrelle lægemidler fremstillet ud fra en bulkproduktion skal analyseres i henhold til de i tabel 4.4.1 angivne retningslinjer.

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, hvis aktive stoffer kun indeholder zinkoxid, svovl og/eller salicylsyre, kan undtages fra afprøvning.

Der skal, ud over det i tabel 4.4.1 anførte, fastlægges et program for mikrobiologisk analyse af ikke-sterile magistrelle lægemidler.

Analysen skal, når disse er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé, udføres i henhold til denne beskrivelse.

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

Der skal udtages en referenceprøve af hver batch som analyseres.

Tabel 4.4.1: Test af magistrelle lægemidler.

Lægemiddelform	Batchstørrelse (patientpakninger)	Minimumskrav	Frekvens
Parenteralia øjendråber Sterile øredråber	≥ 3 (parenteralia) ≥ 6 (øjendråber og sterile øredråber)	Kvantitativ bestemmelse	Hver batch
		Bioburden (initial kimtal)	Hver batch
		Steriltest af aseptisk fremstillede lægemidler	Hver batch
Parenteralia	≥ 3	Bakterieendotoxiner	Første batch og herefter hver 3. batch dog mindst en gang hvert halve år
Orale lægemidler, suppositorier, vagitorier, næsedråber, øredråber (ikke sterile), topikale lægemidler og lignende	> 10 eller 3-10 mere end to gange per måned	Kvantitativ bestemmelse	Hver batch (topikale lægemidler dog kun hver 3. batch hvis begrundet i en risikovurdering)
Faste, doserede orale lægemidler, sup-	> 10 eller 3-10	Henfaldstid	Første batch og herefter hver 3. batch

positorier, vagitorier m.v.	mere end to gange per måned	Dosisvariation (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)	

4.5 Opbevaring af magistrelle lægemidler

Opbevaringsbetingelser

Opbevaring i vel tillukket beholder skal foretages således, at indholdet på betryggende måde er beskyttet mod forvitring, fordampning eller mod fri tilgang af luftens fugtighed, oxygen og carbondioxid m.v.

Opbevaring i lufttæt tillukket beholder skal foretages således, at luftudveksling med omgivelserne er udelukket.

Opbevaring over tørremiddel skal foretages i vel tillukket beholder eller skab, hvori der er anbragt et egnet tørremiddel.

Opbevaring beskyttet mod lyset skal ske enten på et for lys utilgængeligt sted eller i beholder eller pakning af et sådant materiale, at kortbølget, ultraviolet lys absorberes tilstrækkeligt til at beskytte indholdet mod nedbrydning eller forandring forårsaget af et sådant lys, eller i pakning beskyttet af en yderpakning som giver en sådan beskyttelse.

Opbevaring udelukket fra lyset skal foretages i beholder eller pakning, som er uigennemtrængelig for lys.

Opbevaringstid

Magistrelle lægemidlers opbevaringstid kan eksempelvis fastsættes ud fra holdbarhedsdokumentation, information fra artikler, produktresumé fra lægemiddel på markedet, eller ud fra kendskab til holdbarhedstid af et tilsvarende tidligere markedsført lægemiddel. Fastsættelse af magistrelle lægemidlers holdbarhedstid skal være velbegrundet og dokumenteret. Opbevaringstiden må højst fastsættes til 2 år, vurdering af holdbarhed for eventuelle mellemprodukter skal indgå. Lægemiddelstyrelsen kan på grundlag af resultaterne af udførte holdbarhedsforsøg give tilladelse til en længere opbevaringstid.«