



Lovtidende A

2016

Udgivet den 25. maj 2016

19. maj 2016.

Nr. 454.

Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om Danske Lægemiddelstandarder 2016.1

§ 1

I bekendtgørelse nr. 16 af 7. januar 2014 om Danske Lægemiddelstandarder 2016.1, som ændret senest ved bekendtgørelse nr. 165 af 23. februar 2016, foretages følgende ændringer:

1. I bekendtgørelsens *titel* ændres »2016.1« til: »2016.2«.

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

3. *Bilag 2* affattes som bilag 2 til denne bekendtgørelse.

4. *Bilag 3* affattes som bilag 3 til denne bekendtgørelse.

§ 2

Bekendtgørelsen træder i kraft den 1. juli 2016.

Lægemiddelstyrelsen, den 19. maj 2016

THOMAS SENDEROVITZ

/ Merete Hermann

Bilag 1**»Bilag 1****Forord**

Efter indstilling fra Farmakopénævnet fastsætter Lægemiddelstyrelsen herved, at tillægsbind 8.8 til den 8. udgave af den Europæiske Farmakopé (European Pharmacopoeia, i det følgende betegnet Ph. Eur. 8th Ed. Suppl. 8.8) træder i kraft den 1. juli 2016.«

Bilag 2**»Bilag 2****Ændringer i European Pharmacopoeia 8.8****Nyoptaget****Råvarer**

Engelsk	Dansk
Amorolfine hydrochloride (2756)	Amorolfinhydrochlorid
Escitalopram oxalate (2733)	Escitalopramoxalat
Hard fat with additives (2731)	Hårdfedt med additiver
Mycophenolate sodium (2813)	Mycophenolatnatrium

Færdigvarer

<i>Ingen færdigvarer er optaget med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>	

Lægemidler

<i>Èt nyt lægemiddel er optaget med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>	
Fluorocholine (¹⁸ F) injection (2793)	Fluorocholin (¹⁸ F) injektionsvæske (2793)

Udgået

<i>Ingen monografier er udgået med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>	

Revideret/korrigeret

Følgende monografier er ændrede i Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8

Alverine citrate (2156)
Cetyl palmitate (1906)
Dextromethorphan hydrobromide (0020)
Dimethylacetamide (1667)
Dioscorea oppositifolia rhizome (2473)
Ephedra herb (2451)
Ergocalciferol (0082)
Ether (0650)
Ether, anaesthetic (0367)
Fenoterol hydrobromide (0901)
Galactose (1215)
Hard fat (0462)
Irbesartan (2465)
Macrogolglycerol hydroxystearate (1083)

Maltodextrin (1542)
Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) (1128)
Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 per cent (1129)
Methacrylic acid - methyl methacrylate copolymer (1:1) (1127)
Methacrylic acid - methyl methacrylate copolymer (1:2) (1130)
Phenobarbital sodium (0630)
Phenoxyethanol (0781)
Pyrantel embonate (1680)
Schisandra fruit (2428)
Sodium fluoride (0514)
Sodium glycerophosphate, hydrated (1995)
Ubidecarenone (1578)
Xylitol (1381)
Zopiclone (1060)

Lægemidler

<i>Ingen lægemidler er ændrede med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>

Titelændring

<i>Ingen råvarer har ændret navn med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>

<i>Ingen lægemidler har ændret navn med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>

Kapitler

Nyoptagne generelle kapitler

<i>Ingen nye generelle kapitler er optaget med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>

Nyoptagne specifikke kapitler

<i>Èt nyt specifikt kapitel er optaget med Ph. Eur. 8th Ed., Suppl. 8.8</i>
Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations (2902)

Ændrede generelle kapitler

1.	General notices
2.2.3.	Potentiometric determination of pH
2.2.46.	Chromatographic separation techniques
2.4.22.	Composition of fatty acids by gas chromatography
2.4.32.	Total cholesterol in oils rich in omega-3 acids
2.6.8.	Pyrogens
4.	Reagents (<i>new, revised, corrected</i>)

5.1.10.	Guidelines for using the test for bacterial endotoxins
5.3.	Statistical analysis of results of biological assays and tests
5.4.	Residual solvents

Nyoptagne specifikke kapitler

Radiopharmaceutical preparations (0125)
Substances for pharmaceutical use (2034)

Kapitler med ændret titel

Ingen kapitler har ændret navn med Ph. Eur. 8 th Ed., Suppl. 8.8

Harmoniserede kapitler og monografier (med USP og JP)

Ingen kapitler er blevet harmoniserede med Ph. Eur. 8 th Ed., Suppl. 8.8

Slettede kapitler

Ingen kapitler er blevet slettet med Ph. Eur. 8 th Ed., Suppl. 8.8

Bilag 3**»Bilag 3****Lægemidlers kvalitet****Indeholder:****Lægemidlers kvalitet****Fremstilling af lægemidler – Råvarer****Fremstilling af lægemidler – Lægemidler****Kontrol af lægemidler****Opbevaring af lægemidler****Magistrelle lægemidler****Fremstilling af magistrelle lægemidler****Tillæg til lægemiddelformstandarder****Kontrol af magistrelle lægemidler****Opbevaring af magistrelle lægemidler****Lægemidlers kvalitet**

Fremstilling, kontrol og opbevaring af lægemidler skal finde sted i overensstemmelse med de krav, der er angivet i nærværende kapitel samt de krav, der måtte være anført i de tilhørende lægemiddelformstandarder.

Fremstilling af lægemidler – Råvarer*Generelle monografier*

Alle råvarer der indgår i lægemidler og er beskrevet i farmakopéen skal overholde kravene i de relevante generelle monografier. Disse standarder er listet på omslaget af Ph. Eur. 8th Ed. (2. bind)

Råvarekvalitet

Råvarer, som anvendes til lægemidler, skal opfylde kravene i den generelle monografi Substances for pharmaceutical use (2034) i Ph. Eur.. Denne indeholder overordnede krav til testning og specifikationsgrænser for alle råvarer og hjælpestoffer i farmakopéen.

Når det af en standard for en råvare i den Europæiske Farmakopé eller i DLS fremgår, at der stilles specielle krav til renhed af råvaren ved anvendelse til bestemte lægemiddelformer, skal en sådan råvare anvendes til fremstilling af lægemidler tilhørende disse lægemiddelformer.

Restsolvenser i råvarer

Råvarer, der indgår i lægemidler til human anvendelse, skal opfylde CPMP / ICH guideline Impurities: Residual solvents (EMA/CHMP/ICH/82260/2006), gengivet i Ph. Eur. kapitel 5.4 »Residual solvents«, vedrørende indhold af restsolvenser.

Der henvises i øvrigt til teksten under afsnittet »Restsolvenser i lægemidler« i denne sektion.

Spongiforme encephalopatiagenser fra dyr

Råvarer, der helt eller delvist er af animalsk oprindelse, hvor der er mulighed for overførsel af spongiforme encephalopatiagenser (TSE) fra dyr, skal opfylde kvalitetskravene i det generelle afsnit Ph. Eur. kapitel 5.2.8 »Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy via human and veterina-

ry medicinal products«, samt kvalitetskravene i den generelle monografi »Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathy«.

Der henvises i øvrigt til teksten under afsnittet »Lægemidler« i dette kapitel.

Lægemiddelstof

Lægemiddelstoffer, der anvendes til fremstilling af humane og veterinære lægemidler skal fremstilles i henhold til gældende GMP regler for råvarer.

Ved fremstilling af et lægemiddel skal det tilstræbes, at det får et indhold af lægemiddelstof, der er i overensstemmelse med lægemidlets deklaration. Såfremt lægemiddelstoffet består af en råvare, hvor det kvantitative indhold kan variere betydeligt, skal der ved fremstillingen tages højde for resultatet, der er opnået ved den kvantitative bestemmelse af den aktuelt anvendte batch af råvaren.

Droger	Råvarer, der er af plante-, animalsk eller mineralsk materiale, og som foreligger i ubehandlet form, betegnes droger. Droger kan anvendes til fremstilling af drogetilberedninger eller uden yderligere forarbejdning som råvarer i lægemidler. Droger, der er hele, fragmenterede eller knækkede planter, plantedele, alger, svampe eller mosser i ubehandlet form og foreligger i tørret form eller eventuelt i frisk form, skal opfylde kravene i den generelle monografi »Herbal drugs« (no 1433) i Ph. Eur.
Drogetilberedninger	Råvarer, som er homogene produkter og fremstillet ved at behandle droger ved f.eks. findeling (snitning eller pulverisering), ekstraktion, destillation, presning, fraktionering, oprensning, opkoncentrering og/eller fermentering, betegnes drogetilberedninger. Drogetilberedninger af plantemateriale skal opfylde kravene i den generelle monografi »Herbal drug preparations« (no 1434) i Ph. Eur.
Ekstrakter	Råvarer, som er drogeudtræk, dvs. fremstillet ved ekstraktion af droger med ekstraktionsmidler og sædvanligvis opkoncentreret til en vis konsistens og eventuelt indstillet til en foreskrevne styrke, betegnes ekstrakter. Ekstrakter er drogetilberedninger og kan være flydende (flydende ekstrakter og tinkturer), halvfaste (bløde ekstrakter og oleoresiner) eller faste (tørekstrakter). Ekstrakter skal opfylde kravene i den generelle monografi »Extracts« (no 0765) i Ph. Eur.
Urteteer	Råvarer, som udelukkende består af en eller flere droger af plantemateriale, og som er beregnet til fremstilling af vandige, orale tilberedninger, betegnes urteteer. Urteteer er drogetilberedninger, som skal opfylde kravene i den generelle monografi »Herbal teas« (no 1435) i Ph. Eur.
Vegetabilske fede olier	Råvarer, som primært består af faste eller flydende triglycerider af fedtsyrer, betegnes vegetabilske fede olier. Vegetabilske fede olier fremstilles ved presning og/eller udtrækning fra frø eller frugtkerner/-sten, evt. efterfulgt af raffinering og hydrogenering. Vegetabilske fede olier skal opfylde kravene i den generelle monografi »Vegetable fatty oils« (no 1579) i Ph. Eur.
Æteriske olier	Råvarer, som er flygtige og duftende, og som oftest består af komplekse blandinger af stoffer, betegnes æteriske olier. Æteriske olier fremstilles ved destilla-

tion eller en mekanisk forarbejdning af plantemateriale. Æteriske olier skal opfylde kravene i den generelle monografi »Essential oils« (no. 2098) i Ph. Eur.

Droger til homøopatiske lægemidler Råvarer, der er af plante-, animalsk eller mineralsk materiale, som foreligger i ubehandlet form, og som anvendes i homøopatiske lægemidler, betegnes droger til homøopatiske lægemidler.

Droger til homøopatiske lægemidler, der er hele, fragmenterede eller snittede planter, plantedele, alger, svampe eller mosser i ubehandlet form og foreligger i frisk eller tørret form, skal overholde kravene i den generelle monografi »Herbal drugs for homeopathic preparations« (no. 2045) i Ph. Eur.

Urtinkture til homøopatiske lægemidler Råvarer, som er flydende ekstrakter af droger til homøopatiske lægemidler eller er plantesaft fra sådanne droger, betegnes urtinkture til homøopatiske lægemidler.

Urtinkture til homøopatiske lægemidler skal opfylde kravene i den generelle monografi »Mother tinctures for homeopathic preparations« (no. 2029) i Ph. Eur. 8th Ed.

Hjælpestoffer

Vand til fortynding af hæmodialysekoncentrater. Til fortynding af hæmodialysekoncentrater skal anvendes vand af en kvalitet som er angivet i monografien »Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting« (no. 1167) i Ph. Eur. 8th Ed.

Farvestoffer Lægemidler må, jf. EF-direktiverne 2009/35/EC og Regulation no. 1129/2011 til annex II til Regulation no 1333/2008, farves med de farvestoffer, der er optaget i nedenstående fortegnelse over godkendte farvestoffer. Farvestofferne riboflavin, aktivt kul, calciumcarbonat og titandioxid skal opfylde de kvalitetskrav, der fremgår af de i DLS bekendtgjorte råvarestandarder. De øvrige farvestoffer skal opfylde de krav til identitet og renhed, der fremgår af den gældende fortegnelse over godkendte tilsætningsstoffer til levnedsmidler (Positivlisten), Fødevarestyrelsen.

Fortegnelse over godkendte farvestoffer i lægemidler:

EF-nr	Navn
E 100	Curcumin
E 101	Riboflavin og Riboflavin-5'-phosphat
E 102	Tartrazin
E 104	Quinolingult
E 110	Sunset yellow FCF (Orange yellow S)
E 120	Carminer (carminsyre, cochenille)
E 122	Azorubin (carmoisin)
E 123	Amaranth
E 124	Ponceau 4R (cochenillerød A)
E 127	Erythrosin
E 129	Allura Red AC
E 131	Patent Blue V

E 132		Indigotin (indigocarmin)
E 133		Brilliant Blue FCF
E 140		Chlorophyl og chlorophylliner
E 141		Chlorophyl-kobber-komplex og chlorophyllin-kobber-komplex
E 142		Green S
E 150	a.	Karamel
	b.	kaustisk sulfiteret karamel
	c.	ammonieret karamel
	d.	ammonieret sulfiteret karamel
E 151		Black PN (Brilliant Black BN)
E 153		Vegetabilsk kul (Aktivt kul, Carbo medicinalis vegetabilis)
E 155		Brown HT
E 160		Carotenoider
	a.	Carotener, β -caroten
	b.	Annattoekstrakter (bixin, norbixin)
	c.	Paprikaekstrakt (capsanthin, capsorubin)
	d.	Lycopen
	e.	β -Apo-8'carotenal (C 30)
	f.	β -Apo-8'carotensyre (C 30) ethylester
E 161		Xantophyller
	b.	Lutein
	g.	Canthaxanthin
E 162		Rødbedefarve (Betaniner)
E 163		Anthocyaniner (drueskalsfarve)
E 170		Calciumcarbonat
E 171		Titandioxid
E 172		Jernoxider og jernhydroxider
E 173		Aluminium
E 174		Sølv
E 175		Guld
E 180		Rubinpigment BK (Litholrubin BK)

Farvestofferne E 128 (Rød 2G) og E 154 (Brun FK) er det fortsat ikke tilladt at anvende i lægemidler.

Konserveringsstoffer

Konservering af lægemidler kan ske under anvendelse af konserveringsstoffer, for hvilke der er bekendtgjort en standard i DLS, eller som er optaget i den gældende fortegnelse over godkendte tilsætningsstoffer til levnedsmidler (Positivlisten), Fødevarestyrelsen. Det skal i det enkelte tilfælde sikres, at den benyttede art og koncentration af konserveringsstof udøver en tilstrækkelig konserverende effekt i henhold til Ph. Eur. 8th Ed., 5.1.3. »Efficacy of antimicrobial preservation«.

Aromastoffer

Til smagskorrigerende og aromatisering af lægemidler skal de begrænsninger, der er anført i bekendtgørelse nr. 93 af 4. februar 2011 og Europa-Parlamentets

og Rådets forordning (EF) nr. 1334/2008 af 16. december 2008 om aromaer og visse fødevarer ingredienser med aromagivende egenskaber til anvendelse i og på fødevarer, finde anvendelse, jf. endvidere bilag 6 i DLS.

Beholdere, lukker mv.

(Se desuden Beholdere, lukker mv. i bilag 4).

Glasbeholdere

Glasbeholdere beregnet til lægemidler til parenteralt brug skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.1. »Glass containers for pharmaceutical use« angivne kvalitetskrav.

Glasbeholdere, hvori øjenbadevande samt vandige øjendråber og øredråber som led i deres fremstilling varmebehandles, skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.1. »Glass container for pharmaceutical use« angivne kvalitetskrav for glas af type I.

Glasbeholdere beregnet til lægemidler bestående af vandige opløsninger til anden anvendelse skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.1. »Glass container for pharmaceutical use« angivne kvalitetskrav for glas af type III.

Plastbeholdere

Plastbeholdere og lukkere af plast skal fremstilles og kontrolleres i henhold til de i Ph. Eur. 8th Ed., 3.2.2. »Plastic containers and closures for pharmaceutical use« angivne retningslinjer.

Plastbeholdere til vandige opløsninger til infusion skal opfylde de i Ph. Eur. 8th Ed., 3.2.2.1. »Plastic containers for aqueous solutions for infusion« angivne kvalitetskrav.

Plastmaterialer af polyolefiner beregnet til fremstilling af beholdere til lægemidler skal - med mindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.3. »Polyolefines« angivne kvalitetskrav. For faste, doserede lægemidler vil retningslinjerne for dokumentation angivet i EU guidelinen »Plastic Immediate Packaging Materials« kunne følges i stedet for opfyldelse af polyolefin-standard. Det skal dokumenteres at plastmaterialet er godkendt til brug i lægemidler og/eller fødevarer, f.eks. ved reference til EU kommissionens forordning 10/2011 af 14. januar 2011, eller godkendelser fra Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Tyskland.

Plastmaterialer af polyethylen uden additiver, polyethylen med additiver og polypropylen beregnet til fremstilling af beholdere til præparater til parenteralt brug og øjenpræparater skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i henholdsvis Ph. Eur. kapitel 3.1.4., 3.1.5. og 3.1.6. angivne kvalitetskrav.

Plastmaterialer af polyethylenvinylacetat copolymer beregnet til fremstilling af beholdere til præparater til total parenteral ernæring skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.7. angivne kvalitetskrav.

Plastmaterialer af ikke-blødgjort polyvinylchlorid beregnet til fremstilling af beholdere til vandige præparater, der ikke skal injiceres, skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.10. angivne kvalitetskrav.

Plastmaterialer af ikke-blødgjort polyvinylchlorid beregnet til fremstilling af beholdere til tørre præparater til oral anvendelse skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.11. angivne kvalitetskrav.

	Plastmaterialer af blødgjort polyvinylchlorid beregnet til fremstilling af beholdere til vandige opløsninger til infusion skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.14. angivne kvalitetskrav. Plastmaterialer af polyethylenterephthalat beregnet til fremstilling af beholdere til præparater der ikke skal anvendes parenteralt - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.15. angivne kvalitetskrav.
Plastbeholdere til blod og blodfraktioner	Plastbeholdere til blod og blodfraktioner skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.3. »Sterile plastic containers for human blood and blood components« angivne kvalitetskrav. Plastbeholdere af blødgjort polyvinylchlorid beregnet til blod og blodfraktioner skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.4. eller 3.2.5 angivne kvalitetskrav. Plastmaterialer af blødgjort polyvinylchlorid beregnet til fremstilling af beholdere til blod og blodfraktioner skal - medmindre andet er fastsat - opfylde de i Ph. kapitel 3.1.1.1. angivne kvalitetskrav.
Siliconeolier	Siliconeolier, der anvendes som smøremidler, skal opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.8. (no. 30108) »Silicone oil used as a lubricant« angivne kvalitetskrav.
Siliconelukker	Siliconeelastomerer, der anvendes til lukkemidler, skal opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.1.9. (no. 30109) »Silicone elastomer for closures and tubing« angivne kvalitetskrav.
Gummilukker	Gummilukker til vandige præparater til parenteralt brug skal opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.9. (no. 30209) »Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders« angivne kvalitetskrav, med mindre andet er fastsat.
Aerosolbeholdere	Beholdere, beregnet til at indeholde lægemidler under tryk, skal opfylde de angivne kvalitetskrav i lægemiddelformmonografien »Pressurised Pharmaceutical Preparations« (no. 0523) i Ph. Eur.
Forfyldte sprøjter	Sprøjter, beregnet til at indeholde lægemidler som forfyldte sprøjter, skal opfylde de i Ph. Eur. kapitel 3.2.8. »Sterile single use plastic syringes« (no. 30208) angivne kvalitetskrav.

Fremstilling af lægemidler – Lægemidler

Alle lægemidler skal overholde kravene i de relevante generelle monografier i Den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur.).

Ikke-sterile lægemidler

Ikke-sterile lægemidler skal fremstilles under tilfredsstillende hygiejniske forhold, og de indgående råvarer skal være af tilfredsstillende mikrobiologisk kvalitet.

Lægemidler skal overholde de krav til mikrobiel renhed som angives i Ph. Eur. kapitel 5.1.4 »Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use«. Plante-lægemidler til oral anvendelse skal dog overholde kravene i Ph. Eur. kapitel 5.1.8 »Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use and extracts used in their preparation«

Det er ikke tilladt ved fremstilling af lægemidler at benytte lægemiddelstoffer eller hjælpestoffer af vegetabilsk oprindelse, som har været behandlet med ethylenoxid.

Når det fremgår af en standard for en råvare i den Europæiske Farmakopé, at nationale myndigheder kan stille krav vedrørende et højest tilladt antal af mikroorganismer eller fravær af specifikke mikroorganismer, udgør de pågældende krav en del af den i DLS bekendtgjorte standard for råvaren.

Sterile og aseptisk fremstillede lægemidler

Sterile og aseptisk fremstillede lægemidler skal fremstilles og steriliseres i henhold til de i Ph. Eur. kapitel 5.1.1. »Methods of preparation of sterile products« angivne retningslinier.

Parenterale lægemidler

Parenterale lægemidler skal opfylde kravene beskrevet i afsnittet »Parenteral preparations« (no. 0520) i Ph. Eur. 8th Ed.

Endotoxinfrie og pyrogenfrie lægemidler

Når det af lægemiddelformstandarden fremgår, at præparatet skal opfylde prøven for bakterielle endotoksiner eller prøven for pyrogener, skal der til fremstillingen så vidt muligt anvendes råvarer der overholder en prøve for endotoksiner som beskrevet i »Bacterial endotoxins« Ph. Eur. 2.6.14. eller prøven for pyrogener beskrevet i »Pyrogens« Ph. Eur. 2.6.8. For en råvare, for hvilken det af en standard i den Europæiske Farmakopé fremgår, at nationale myndigheder kan kræve, at »Bacterial endotoxins« Ph. Eur. 2.6.14. eller »Pyrogens« Ph. Eur. 2.6.8., er opfyldt, udgør denne prøve en del af den i DLS bekendtgjorte standard, og råvaren skal mærkes i overensstemmelse hermed.

I overensstemmelse med bestemmelserne i den Europæiske konvention om beskyttelse af forsøgsdyr skal tests udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindste antal dyr, og at forsøgene forårsager mindst mulig smerte og lidelse (angst eller varigt men). Hvor det er muligt og efter en produktspecifik validering, skal pyrogentesten som udgangspunkt erstattes af Ph. Eur. 's Monocyte-activation test – (MAT-test), kapitel 2.6.30.

Spongiforme encephalopatiagenser fra dyr

Et lægemiddel, der helt eller delvist består af råvarer af animalsk oprindelse, hvor der er mulighed for overførsel af spongiforme encephalopatiagenser (TSE) fra dyr, skal opfylde kvalitetskravene i det generelle afsnit i Ph. Eur. 5.2.8. »Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products«, samt kvalitetskravene i den generelle monografi »Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies«.

Ansøgeren/indehaveren af en markedsføringstilladelse skal dokumentere, at lægemidlet fremstilles i overensstemmelse med ovenstående krav om minimering af risikoen for overførsel af spongiforme encephalopatiagenser fra dyr via lægemidler. Dokumentationen kan eventuelt baseres på et »Certificate of Suitability« fra EDQM.

Restsolvenser i lægemidler

Lægemidler til human anvendelse skal opfylde CPMP/ICH guideline Q3C (R5) »Impurities: Guideline for Residual Solvents « (EMA/CHMP/ICH/82260/2006), gengivet i Ph. Eur. kapitel 5.4. »Residual solvents« (no. 50400), vedrørende indhold af restsolvenser. Til identifikation af restsolvenser kan afsnittet »Identification and control of residual solvents« (no. 20424) i Ph. Eur. 2.4.24. anvendes.

Pesticidrester

Når der er mulighed for, at et lægemiddel, der helt eller delvist består af råvarer af vegetabilsk eller animalsk oprindelse, kan indeholde rester af pesticider eller andre bekæmpelsesmidler, skal lægemidlet opfylde de i Ph. Eur. kapitel 2.8.13. »Pesticide residues« (no. 20813) angivne kvalitetskrav.

Kontrol af lægemidler

Lægemidler skal kontrolleres efter gældende GMP-regler, samt overholde de nedenfor angivne krav.

Lægemiddelstof

Det kvantitative indhold af lægemiddelstof i et lægemiddel må på fremstillingstidspunktet sædvanligvis højst afvige 5 % fra det deklarerede.

På grundlag af holdbarhedsundersøgelser vil en større afvigelse, sædvanligvis indtil 10 % for den nedre grænse som følge af nedbrydning inden for opbevaringstiden, kunne godkendes.

Faktisk indhold

Det gennemsnitlige indhold af lægemidlet i forbrugerpakningen skal være tilstrækkeligt til, at det deklarerede indhold (antal, masse eller volumen) kan udtages under anvendelse af sædvanlig teknik.

Dosis- og massevariation

Enkeltdoserede lægemidler skal enten overholde kravene beskrevet i Ph. Eur. 2.9.40 eller kravene til dosis og massevariation beskrevet i henholdsvis Ph. Eur. 2.9.5 »Uniformity of mass of single-dose preparations« (no. 20905) og Ph. Eur. 2.9.6. »Uniformity of content of single-dose preparations« (no. 20906).

Kravene i Ph. Eur. 2.9.40 gælder ikke for naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler.

Kvalitetskrav vedrørende dosisvariation i Ph. Eur. kapitel 2.9.6. »Uniformity of content of single-dose preparations« og i Ph. Eur. 2.9.40 »Uniformity of dosage units« gælder ikke for multivitamin- og mineralpræparater.

Orale lægemiddelformer i flerdosisbeholder skal overholde prøven i Ph. Eur. 2.9.27. »Uniformity of mass of delivered doses from multidose containers« (no. 20927).

Mikrobiel renhed

Lægemidler, der skal være sterile i henhold til standarden for den pågældende lægemiddelform og lægemidler, hvor det af mærkningen fremgår, at de er sterile, skal overholde prøven for "Sterility" i Ph. Eur. kapitel 2.6.1

Ikke-sterile lægemidler skal overholde de krav til mikrobiel renhed, som angives i Ph. Eur. kapitel 5.1.4. »Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use«. Plantelægemidler til oral anvendelse skal dog overholde kravene i Ph. Eur. kapitel 5.1.8 »Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use and extracts used in their preparation«

Valg af analysemetode

Såfremt der ved udførelse af prøverne skal vælges mellem analysemetoderne *membrane filtration*, *plate count* eller *serial dilution* vælges én af de to førstnævnte, hvor råvarens/produktets egenskaber tillader det. *Serial dilution* må kun anvendes, hvis råvaren/produktet har specielle egenskaber, der udelukker anvendelsen af én af de to andre metoder.

Opbevaring af lægemidler

Lægemidler skal opbevares i beholdere, som beskytter indholdet mod kontaminering. Opbevaringsbeholdere må ikke påvirke indholdet på en sådan måde, at lægemidlet ikke fortsat opfylder specifikationen.

Lægemidler skal i øvrigt opbevares i overensstemmelse med de opbevaringsbetingelser, der fremgår af specifikationen, og som er godkendt i forbindelse med registreringen.

Opbevaringsbetingelser

Opbevaringsbetingelser fastsættes ifølge

Humane: Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products, B: for active substances (CHMP/QWP/609/96/Rev 2)

Veterinære: Guideline on declaration of storage conditions: A) in the product information of pharmaceutical veterinary medicinal products, B) for active substances (EMA/CVMP/422/99/ Rev 3)

For mærkningen og teksten i produktresuméet for lægemidlet gælder følgende:

Holdbarhedsforsøg er udført ved (V)ICH betingelser.	Tekst i produktresumé	Mærkning	Tillægsmærkning samt tekst i produktresumé*
Lægemidlet er stabilt ved højere temperaturer end 30°C	Ingen særlige opbevaringsbetingelser <i>eller</i> Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen	Ingen mærkning	Kan mærkes: Må ikke opbevares koldt og/eller må ikke fryses Må ikke fryses eller udsættes for frost** <i>eller</i> Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Beskyt mod frost**
Lægemidlet er stabilt ved temperaturer op til 30°C	Må ikke opbevares over 30°C <i>eller</i> Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C <i>eller</i> Opbevares ved temperaturer under 30°C	Kan mærkes: Må ikke opbevares over 30°C <i>eller</i> Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C <i>eller</i> Opbevares ved temperaturer under 30°C	Kan mærkes: Må ikke opbevares koldt og/eller må ikke fryses Må ikke fryses eller udsættes for frost** <i>eller</i> Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Beskyt mod frost**
Lægemidlet er stabilt ved temperaturer op til 25°C	Må ikke opbevares over 25°C <i>eller</i> Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C <i>eller</i> Opbevares ved temperaturer under 25°C	Skal mærkes: Må ikke opbevares over 25°C <i>eller</i> Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C <i>eller</i> Opbevares ved temperaturer under 25°C	Kan mærkes: Må ikke opbevares koldt og/eller må ikke fryses Må ikke fryses eller udsættes for frost** <i>eller</i> Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Beskyt mod frost**

Lægemidlet er stabilt ved temperaturer op til 5°C ±3°C	Opbevares i køleskab (2°C til 8°C) <i>eller</i> Opbevares og transporteres koldt (2°C til 8°C)	Skal mærkes: Opbevares i køleskab (2°C til 8°C) <i>eller</i> Opbevares og transporteres koldt (2°C til 8°C)	Kan mærkes: Må ikke fryses Må ikke fryses eller udsættes for frost** <i>eller</i> Må ikke nedfryses
Lægemidlet er kun stabilt i frossen tilstand	Opbevares frossen ved X°C <i>eller</i> Opbevares og transporteres frossent ved X°C <i>eller</i> Opbevares i dybfryser (temperaturinterval) <i>eller</i> Opbevares og transporteres nedfrosset (temperaturinterval)	Skal mærkes: Opbevares frossen ved X°C <i>eller</i> Opbevares og transporteres frossent ved X°C <i>eller</i> Opbevares i dybfryser (temperaturinterval) <i>eller</i> Opbevares og transporteres nedfrosset (temperaturinterval)	

* Hvis det er relevant suppleres de almindelige opbevaringsbetingelser med tillægsmærkning, som også skal fremgå af produktresuméet.

** Gælder kun for veterinære lægemidler.

Andre specielle opbevaringsbetingelser:

	Opbevaringsproblem	Tillægsmærkning* samt tekst i produktresumé afhængig af emballagen. Alternativt kan tekst i gældende QRD template benyttes.
1	Følsom overfor fugt	Opbevares i original beholder***, tæt tillukket
2	Følsom overfor fugt	Opbevares i original emballage
3	Følsom overfor lys**	Opbevares i original beholder*** / emballage
4	Følsom overfor lys**	Beholderen*** opbevares i ydre karton****

* En forklaring på tillægsmærkningen skal fremgå af produktresumé, etiket og indlægsseddel, eks. for at beskytte mod lys eller for at beskytte mod fugt.

** For evaluering henvises til Guidelines on Photostability (CHMP/ICH/279/95 hhv. CVMP/VICH 901/00)

*** Den aktuelle standardterm for beholderen skal anvendes, eks. blister, hætteglas etc.

**** Alternative betegnelser kan anvendes, hvis det er relevant.

Ovennævnte opbevaringsbetingelser kan kun anvendes, såfremt den ved ansøgningen fremlagte holdbarhedsdokumentation viser, at der er reelle problemer med fugt- eller lysfølsomhed, og at disse problemer ikke kan afhjælpes ved anvendelse af en mere egnet emballage.

Opbevaringsbetingelser for sterile lægemidler efter åbning eller rekonstituering

Opbevaringsbetingelser fastsættes ifølge Guideline on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution (CHMP/QWP/159/96) eller Guideline on Maximum shelf-life for sterile veterinary products after first opening or following reconstitution (CVMP/198/99).

For mærkningen og teksten i produktresuméet for lægemidlet gælder følgende:

Lægemidler	Mærkning samt tekst i produktresumé
Ukonserverede vandige sterile lægemidler	Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i x timer/dage ved y°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.
Konserverede vandige sterile lægemidler og ikke-vandige sterile lægemidler (eks. olieholdige)	Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i x timer/dage ved y°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt kan præparatet maksimalt opbevares i z dage ved t°C*. Andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar. *z og t skal dokumenteres, og z må under normale omstændigheder ikke overstige 28 dage.

Opbevaringstid

Den fastsatte opbevaringstid kan ikke forlænges ved kold opbevaring af lægemidler.

Bulkvarer:

Hvis der i fremstillingen af et lægemiddel indgår opbevaring af en bulkvare (holdetid) i mere end 30 dage, skal holdetiden dokumenteres ved holdbarhedsforsøg for bulkvaren, uanset hvordan start på opbevaringstiden er fastsat.

Fastsættelse af start på opbevaringstiden:

Retningslinierne i CHMP guidelinen »Start of shelf-life of the finished dosage form« (CPMP/QWP/072/96 og EMEA/CVMP/453/01) skal normalt følges. Udløbsdatoen skal fastsættes fra frigivelsesdatoen for batchen. Frigivelsesdatoen må, under normale omstændigheder, ikke overstige 30 dage fra fremstillingsdatoen. Såfremt tidsrummet mellem fremstilling og frigivelse overstiger 30 dage, skal fremstillingsdatoen anvendes som start på opbevaringstiden.

Hvis der afviges fra ovenstående guideline med hensyn til start på opbevaringstiden, skal batcher, der anvendes i holdbarhedsforsøgene for færdigvaren, have været opbevaret som bulkvare i den maksimale holdetid og herefter som færdigvare.

Brugsanvisninger

For de anførte typer af lægemidler skal følgende brugsanvisninger påføres:

Lægemidler, hvori der kan dannes bundfald, eller i hvilke adskillelse i to faser kan finde sted.	Omrystes.
Brusegranulater og -tabletter samt andre perorale lægemidler, der skal opløses før indtagelse.	Opløses i ... glas vand.
Sugetabletter.	Bør ikke tygges.
Tabletter, opløselige.	Opløses i ... glas vand. Opløsningen bliver uklar. (Når relevant).

Cytostatiske lægemidler til oral indgift (»lukkede lægemiddelformer«), visse orale entero- og depotlægemidler samt andre orale lægemidler, som pga. ubehagelig smag eller lignende bør synkes hele.	Synkes hele.
Resoribletter	Anbringes under tungen.
Suppositorier og rektaltamponer.	Til indføring i endetarmen.
Vagitorier og vaginaltamponer.	Til indføring i skeden.
Alle brugsfærdige lægemidler til injektion.	Applikationsmåde f.eks.: i.v. (intravenøst), i.m. (intramuskulært) og/eller s.c. (subkutan).

Udformningen af de angivne brugsanvisninger kan omformuleres, når meningen ikke ændres.

Andre oplysninger, som kan indgå i en brugsanvisning, er f.eks. »Munden skylles med vand efter hver inhalation«, »Kan misfarve hud, hår og tøj«, »Kan give lokal irritation med forbigående, let brænden«, »Kan bevirke farvning af urin/afføring«, »Indtages med mindst ½ glas vand eller anden væske«, »Indtages i forbindelse med/mellem måltider«.

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 dyrlæge (jf. § 11 stk. 1, i lov om 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. Færdigtilberedninger foretaget efter bekendtgørelse om færdigtilberedning af lægemidler på sygehusapoteker er ikke omfattet af kravene til magistrelle lægemidler.

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

Magistrelle lægemidler 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. Seriefremstilling 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.

Skema 1: Skematisk opdeling af typer af magistrelle lægemidler og deres fremstilling jf. (1), (2) og (3) som ovenfor angivet.

	Magistrelt lægemiddel	Patient-	Seriefrem-	Bulk (3.)
--	-----------------------	----------	------------	-----------

		specifik (1.)	stillede enkeltenheder (2.)	
1	Cytostatika – færdigtilberedninger	X	X	
2	Andre færdigopblandede lægemidler (f.eks. antibiotika, smerteblandinger)	X	X	
3	Total parenteral ernæring	X	X	
4	Koblede produkter		X	
5	Påfyldninger/udportioneringer (f.eks. smertekassetter)	X	X	
6	Reformulering af lægemiddel (f.eks. suspension af tablet)	X	X	
7	Fremstilling af magistrelt lægemiddel ud fra en bulk af et registreret lægemiddel			X
8	Fremstilling ud fra aktivt stof (traditionel magistrel fremstilling ud fra råvarer)	X		X

For så vidt angår analyse af de i skema 1 angivne typer af magistrelle lægemidler, 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 skema 1 førstnævnte seks typer af fremstilling af magistrelle lægemidler 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. Lægemiddelform 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 inklusiv 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 produktdossieret, som er nævnt i punkt a til f ovenfor, afhænger af lægemidlets generelle risikoprofil. Produktdossier bør være mere omfattende for lægemidler, der indebærer en højere risiko, end for dem der indebærer en mindre risiko.

Opbevaring af produktdossier og risikovurderinger

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

Fremstilling af magistrelle lægemidler

Magistrelle lægemidler skal fremstilles under forhold og betingelser, der efterlever reglerne i Sundhedsstyrelsens 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 råvarenes 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 retningslinier 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 lægemiddelformstandards 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

Vandige opløsninger, der har samme osmotiske tryk som blod, tåre- og vævsvæskerne, betegnes isoosmotiske. En 0,9 % natriumchloridopløsning, en 1,6 % kaliumnitratopløsning, en 3,9 % natriumsulfatdecahydratopløsning og en 2,3 % glycerolopløsning er isoosmotiske og har en frysepunktssænkning på 0,52 °C.

En isoosmotisk opløsning er isotonisk med blod, tåre- og vævsvæskerne, med mindre det opløste stofs molekyler er i stand til at passere over den aktuelle biologiske barriere.

Vandige opløsninger kan sædvanligvis gøres isotoniske ved at tilsætte natriumchlorid i en sådan mængde, at opløsningens frysepunktssænkning bliver 0,52°C. Hvis natriumchlorid bevirker udfældning, kan som isotonigivende stof anvendes f.eks. glycerol, kaliumnitrat (især øjendråber og øjenbadevande) eller natriumsulfatdecahydrat. For magistrelle øjendråber og øjenbadevande er det sædvanligvis ikke nødvendigt at korrigere for den isotonændring, som det konserverende stof medfører.

Beregning af den isotonigivende mængde stof kan ske ved hjælp af tallene i nedenstående tabel. Hvis lægemiddelstoffet ikke er optaget i tabellen, kan stoffets natriumchloridækvivalent, d.v.s. det antal gram natriumchlorid, som 1 g af det pågældende stof erstatter i osmotisk henseende, beregnes som beskrevet i det efterfølgende afsnit. Den beregnede værdi skal efterprøves eksperimentelt ved måling af opløsningens frysepunktsænkning som beskrevet i »Osmolality«, Ph. Eur. 8th Ed 2.2.35.

Isotonitabel	I kolonne I er angivet det antal gram natriumchlorid, som 1 gram af det pågældende stof erstatter i osmotisk henseende. Ved hjælp af disse værdier beregnes, hvor mange g natriumchlorid som må tilsættes, for at en opløsning skal blive isotonisk (svarer til 0,9 % natriumchloridopløsning). I kolonne II er angivet det antal g vand, som 1 g af det pågældende stof må opløses i for at give en isotonisk opløsning. Lægemidlet indstilles på ønsket styrke ved yderligere tilsætning af isotonisk væske. Til injektionsvæsker anvendes sædvanligvis 0,9 % natrium-chloridopløsning som fortyndingsmiddel.
--------------	---

Beregningseksempler:		
	I	II
Lægemiddelstof A	0,14	15
Lægemiddelstof B	0,16	17

Eksempel: Lægemiddelstof A injektionsvæske 2% 20 ml.
 20 ml isotonisk natriumchloridopløsning svarer til 0,180 g NaCl
 0,40 g Lægemiddelstof A svarer til $0,40 \cdot 0,14 = 0,056$ g NaCl
 Der må tilsættes $0,180 - 0,056 = 0,124$ g NaCl

Eksempel: Lægemiddelstof B øjendråber 1% 10 g.

Øjendråberne skal indeholde:

0,1 g Lægemiddelstof B,

$0,1 \cdot 17 = 1,70$ g sterilt vand,

konserveringsmiddel,

steril 0,9 % natriumchloridopløsning

til en samlet vægt af 10 g.

	I	II
Adrenalartrarat	0,16	17
Alun	0,15	16
Amfetaminsulfat	0,21	22
Ammoniumchlorid	1,13	125
Amobarbitalnatrium	0,25	27
Antazolinhydrochlorid	0,22	23
Apomorphinhydrochloridhemihydrat	0,14	15
Ascorbinsyre	0,18	19
Atropinsulfat	0,10	10
Bacitracin 0–5 %	0,04	3
Benzalkoniumchlorid	0,03	3
Benzylalkohol	0,16	17
Benzylpenicillinnatrium	0,16	17
Borax 0–1,0 %	0,43	47
Borax over 1,0 %	0,36	39
Borsyre	0,48	52
Calciumchloridhexahydrat	0,36	39
Calciumgluconat	0,14	15
Calciumlactatpentahydrat	0,21	22
Calciumlevulinatdihydrat	0,26	28
Calciumpantothenat	0,17	18
Carbachol	0,33	36
Cetrimid 0–5,0 %	0,08	8
<i>Chinidinsulfat se Kinidinsulfat</i>		
<i>Chloramin se Tosylchloramidnatrium</i>		
Chloramphenicol	0,10	10
Chlorhexidindiacetat	0,18 i)	19
Chlorbutanolhemihydrat	0,24	26
Chlorpromazinhydrochlorid 0–2,0 %	0,08	8
Chlorpromazinhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,05	5
Chlorpromazinhydrochlorid 4,1–5,0 %	0,03	2
Cinchocainhydrochlorid 0–3,0 %	0,12	12

Cinchocainhydrochlorid 3,1–5,0 %	0,08	8
Cinchocainhydrochlorid 5,1–8,0 %	0,06	6
Citronsyremonohydrat	0,16	17
Cocainhydrochlorid	0,14	15
Codeinhydrochloriddihydrat	0,15	16
Codeinphosphatesesquihydrat	0,12	12
Caffein	0,08	8
Dexpanthenol	0,17	18
Dihydrostreptomycinsulfat	0,05	5
Dinatriumedetat	0,20	21
Dinatriumphosphatdihydrat	0,40	43
Diphenhydraminhydrochlorid 0–2,0 %	0,24	26
Diphenhydraminhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,19	20
Diphenhydraminhydrochlorid over 4,0 %	0,17	18
Diprophyllin 0–5,0 %	0,09	9
Diprophyllin over 5,0 %	0,08	8
Ephedrinhydrochlorid	0,28	30
Ergometrinmaleat	0,12	12
Ergotamintartrat	0,07	7
Ethanol 96 %	0,65	71
Ethylendiaminhydrat	0,44	48
Ethylmorphinhydrochlorid	0,15	16
Euflavin 0-3.0 %	0,09	9
Fluoresceinnatrium	0,28	30
Fructose	0,18	19
Garvesyre	0,03	2
Glucose, vandfri	0,18	19
Glucosemonohydrat	0,16	17
Glycerol	0,41	44
Glycerol (85 %)	0,35	38
Histamindihydrochlorid	0,40	43
Homatropinhydrobromid	0,16	17
Hydromorphonhydrochlorid 0–2,0 %	0,20	21
Hydromorphonhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,16	17
Hydromorphonhydrochlorid over 4,0 %	0,15	16
Hyoscinhydrobromid	0,11	11
Hyoscyaminsulfat 0–5,0 %	0,12	12
Isoniazid	0,22	23

Kaliumchlorid	0,76	83
Kaliumiodid	0,35	38
Kaliumnitrat	0,56	61
Kaliumpermanganat	0,39	42
Kaliumsulfat	0,43	47
Kinidinsulfat	0,10	10
Kininhydrochlorid	0,12	12
Lactosemonohydrat	0,09	9
Lidocainhydrochlorid	0,21	22
Magnesiumchloridhexahydrat	0,45	49
Magnesiumsulfatheptahydrat	0,14	15
Mannitol	0,18	19
Mepyraminmaleat 0–2,0 %	0,15	16
Mepyraminmaleat 2,1–4,0 %	0,11	11
Mepyraminmaleat 4,1–6,0 %	0,09	9
Mercurichlorid	0,10	10
Metamizolnatriummonohydrat	0,19	20
Methadonhydrochlorid 0–2,0 %	0,16	17
Methadonhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,13	13
Methadonhydrochlorid 4,1–6,0 %	0,12	12
Methylthioniniumchlorid	0,05 ii)	5
Morphinhydrochlorid	0,14	15
Mælkesyre	0,40	43
Naphazolinhydrochlorid	0,24	26
Natriumacetattrihydrat	0,45	49
Natriumbenzoat	0,40	43
Natriumcalciumedetat	0,21	22
Natriumchlorid	1,00	110
Natriumcitrat	0,30	32
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat	0,33	36
<i>Natriumedetat se Dinatriumedetat</i>		
Natriumhydrogencarbonat	0,65	71
Natriumiodid	0,38	41
Natriummetabisulfit	0,66	72
Natriumpropionat	0,61	67
Natriumsalicylat	0,36	39
Natriumsulfatdecahydrat	0,24	26
Natriumthiosulfat	0,30	32
Neomycinsulfat 0–5,0 %	0,09	9

Neostigminbromid	0,19	20
Nicotinamid	0,21	22
Nicotinsyre	0,25	27
Nikethamid	0,15	16
Noradrenalartratar	0,16	17
Noscapinhydrochlorid	0,07	7
Ouabain	0,04	3
Oxytetracyclinhydrochlorid 0–3,0 %	0,09	9
Papaverinhydrochlorid	0,11	11
Pentobarbitalnatrium	0,23	25
Pethidinhydrochlorid	0,19	20
Phenazon	0,13	13
Phenethanol	0,26	28
Phenobarbitalnatrium	0,23	25
Phenol	0,33	36
Phenylephrin	0,31	33
Physostigminsalicylat	0,16	17
Pilocarpinhydrochlorid	0,22	23
Pilocarpinnitrat	0,20	21
Polymyxin B sulfat 0–5,0 %	0,05	5
Procainamidhydrochlorid	0,18	19
Procainhydrochlorid	0,18	19
Promethazinhydrochlorid 0–2,0 %	0,14	15
Promethazinhydrochlorid 2,1–4,0 %	0,10	10
Promethazinhydrochlorid 4,1–5,0 %	0,08	8
Propylenglycol	0,45	49
Pyridoxinhydrochlorid 0–2,0 %	0,34	37
Pyridoxinhydrochlorid over 2,0 %	0,30	32
<i>Quininhydrochlorid se Kininhydrochlorid</i>		
Riboflavinatriumphosphat	0,08	8
Saccharose	0,10	10
Saltsyre, fortyndet 2M	0,12	12
<i>ScopolaminHBr se HyoscinHBr</i>		
Sorbitol	0,16	17
<i>Sprit, stærk se Ethanol 96 %</i>		
Streptomycinsulfat	0,06	6

Suxamethoniumchlorid	0,20	21
Sølvnitrat	0,33 iv)	36
<i>Tannin se Garvesyre</i>		
Tetracainhydrochlorid 0–3,0 %	0,16	17
Tetracainhydrochlorid 3,1–5,0 %	0,13	13
Tetracainhydrochlorid 5,1–6,0 %	0,11	11
Tetracyclinhydrochlorid 0–3,0 %	0,11	11
Theophyllinmonohydrat	0,09	9
Thiaminhydrochlorid	0,22	23
Tosylchloramidnatrium	0,22	23
Trimethadion	0,21	22
Vinsyre	0,23	25
Zinksulfatheptahydrat	0,12	12

i) 0,18 g natriumchlorid svarer til 0,40 g natriumacetat

ii) 0,05 g natriumchlorid svarer til 0,18 g natriumsulfat-decahydrat

iii) 0,03 g natriumchlorid svarer til 0,11 g natriumsulfat-decahydrat

iv) 0,33 g natriumchlorid svarer til 0,59 g kaliumnitrat

Beregning af natriumchloridækvivalent

Den osmolære koncentration, ξ_m osmol/kg, af en opløsning udtrykkes normalt som:

$$\xi_m = v m \Phi$$

hvor m er opløsningens molalitet, d.v.s. antal mol pr. kg opløsningsmiddel.

Hvis det opløste stof er en ikke-elektrolyt er $v = 1$, mens værdien af v i øvrigt udtrykker antallet af ioner, der dannes i opløsningen ($v = 1$ for glucose, $v = 2$ for natriumchlorid, $v = 3$ for calciumchlorid, $v = 4$ for natriumcitrat). Φ er den molale osmotiske koefficient, som tager højde for interaktioner mellem modsat ladede ioner. Φ er desuden afhængig af m , men for opløsninger med koncentrationer i det fysiologiske område, ses normalt bort fra denne afhængighed.

Frysepunktsænkningen, ΔT °C, af en vandig opløsning er proportional med den osmolære koncentration. Idet ξ_m udtrykkes i milliosmol (mosmol) pr. kg: $\Delta T = 1,86 \xi_m / 1000$

hvor konstanten 1,86 er den molale frysepunktsænkning (°C) for vand.

Man kan af de to ovenstående ligninger beregne frysepunktsænkningen af en opløsning af kendt styrke eller koncentrationen af den opløsning, der har en frysepunktsænkning på 0,52°C, f.eks. koncentrationen af en isotonisk natriumchloridopløsning: $\xi_m = (0,52 \times 1000) / 1,86 = 279,6$ mosmol/kg. Idet $v = 2$ for natriumchlorid, beregnes opløsningens molalitet $m = 139,8$ mmol/kg, når der ses bort fra den molale osmotiske koefficient. Da molekylvægten af natriumchlorid er 58,45 g, er koncentrationen i g natriumchlorid/kg 0,1398 x

58,45 g/kg = 8,17 g/kg eller 0,82%. Da koncentrationen af den isotoniske opløsning er 0,9%, viser eksemplet, at man ikke kan se bort fra den molale osmotiske koefficient, som for en vandig opløsning af natriumchlorid har værdien 0,91. Gentages beregningen af opløsningens molalitet, findes nu $m = 153,6$ mmol/kg svarende til 8,98 g natriumchlorid pr kg vand, eller 0,9%.

Den følgende tabel viser tilnærmede værdier for den molale frysepunktsænkning for vandige opløsninger af forskellige elektrolytter og ikke-elektrolytter. Værdien af den molale frysepunktsænkning er jfr. ovenstående ligninger $1,86 \times \Phi$.

	Molal frysepunktsænkning	Stofeksempler
Ikke-elektrolyt	1,86	Glucose, saccharose, glycerol
Svag elektrolyt	2,0	Borsyre, alkaloidbaser
Di-divalent elektrolyt	2,0	Zinksulfat, magnesiumsulfat
Mono-monovalent elektrolyt	3,4	Natriumchlorid, cocainhydrochlorid
Mono-divalent elektrolyt	4,3	Natriumsulfat, atropinsulfat
Di-monovalent elektrolyt	4,8	Calciumchlorid
Mono-trivalent elektrolyt	5,2	Natriumcitrat
Tetraborat	6,0	Natriumborat

Den molale frysepunktsænkning anvendes til at beregne et stofs natriumchloridækvivalent, d.v.s. det antal gram natriumchlorid, som 1 gram af stoffet erstatter i osmotisk henseende. Zinksulfat har molvægten 287,5. Frysepunktsænkningen af f.eks. 1 kg opløsning indeholdende 1 g zinksulfat skal være den samme som frysepunktsænkningen for 1 kg opløsning indeholdende Z g natriumchlorid. Produktet af antal mol og den molale frysepunktsænkning skal derfor have samme værdi for de to opløsninger, d.v.s.

$$2,0 \times 1/287,5 = 3,4 \times Z/58,5 \text{ hvoraf beregnes, at } Z = 0,12.$$

Isohydriske vandige lægemidler

Vandige opløsninger med en pH omkring 7,4 kaldes isohydriske, idet pH i blod, tåre- og vævsvæsker er omkring 7,4. pH i blodet er ved legemstemperatur mellem 7,30 og 7,45 og opretholdes i dette område ved hjælp af forskellige stødpudesystemer. Også tårevæsken besidder en vis, svag stødpudekapacitet, hvori mod vævsvæskerne i de fleste organer er uden stødpudekapacitet.

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 øjen-badevande** 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.

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
	II	Methylparahydroxybenzoat	1 g
		Glycerol 85%	40 g
		Sorbitol	70 g
		Vand, rensat	724 g
			1000 g

I sammensmeltes ved ca. 70° C, og II, der forud er opvarmet til kogning og derefter afkølet til 65–70° C, tilblendes under omrøring. Blandingen omrøres jævnlige 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 (emulsionscremer, der indeholder mere end 20% vand), kan konserveres med 0,1% parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10% i ethanol 96%.

Gel

Magistrelle geler, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1% parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10% 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% benzylalkohol, 0,5% phenol, 0,1% chlorcresol eller 0,1% methylparahydroxybenzoat.

Kutane væsker

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

Næsedråber

Magistrelle næsedråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,01% benzalkoniumchlorid + 0,05% natriumedetat.

Orale dråber

Magistrelle dråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,1% parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10% i ethanol 96%; eller med 0,05% 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% parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10% i ethanol 96%; eller med 0,05% 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% parahydroxybenzoat i form af methylparahydroxybenzoat eller en blanding af methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat (8:2), eventuelt tilsat i form af et diluendum på 10% 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 nedenævnte 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 tablet fremstillingen 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) tilblandes stivelse og eventuelle andre stoffer, og blandingen sigtes.

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

Vagitorier

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

Øjenbadevand, øjendråber og øredråber

Magistrelle øjenbadevande, samt 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.

Magistrelle øjenbadevande og øjendråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,5 % phenethanol eller med 0,01 % benzalkoniumchlorid + 0,05% natriumedetat. Magistrelle øredråber, der skal konserveres, kan konserveres med 0,5 % phenethanol.

Diluenda og opløsningsmidler til fremstilling af øjenbadevande, 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
	II	Vaselin	800 g
			1000 g

II smeltes på vandbad, I tilsættes, og blandingen afkøles under omrøring. Var-mebehandles ved 140°C i 3 timer. Blanding 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.

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. skema 1) magistrelle lægemidler undtages fra krav om analyse. Magistrelle lægemidler fremstillet ud fra en bulkproduktion skal analyseres i henhold til de i skema 2 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 skema 2 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.

Skema 2: Test af magistrelle lægemidler.

Lægemiddelform	Batchstørrelse (patientpakninger)	Minimumskrav	Frekvens
Parenteralia Øjendråber Sterile øredråber	≥ 3 (parenteralia)	Kvantitativ bestemmelse	Hver batch
	≥ 6 (øjendråber og sterile øredråber)	Bioburden (initial kimal)	Hver batch
		Steriltest af	Hver batch

		aseptisk fremstillede lægemidler	
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)
Doserede orale lægemidler, suppositorier, vagitorier m.v.	> 10 eller 3-10 mere end to gange per måned	Henfaldstid	Første batch og herefter hver 3. batch
		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)	

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. Sundhedsstyrelsen kan på grundlag af resultaterne af udførte holdbarhedsforsøg give tilladelse til en længere opbevaringstid.