

# Bereiding van een suspensie in de dierenartspraktijk

December 2014

Apotheek fD

## 1. Beoordeel of er geen kant en klare alternatieven zijn

Voordat uitgeweken wordt naar een ex tempore bereiding moet vastgesteld worden dat er geen therapiemogelijkheden zijn die volgens de cascade (art 5.1 en art 5.2 van het Besluit Diergeneeskundigen) de voorkeur hebben. Dit zijn bijvoorbeeld diergeneesmiddelen toegelaten voor een andere diersoort of indicatie, geneesmiddelen toegelaten voor humaan gebruik of diergeneesmiddelen toegelaten in een andere EU lidstaat. De farmaceutische kwaliteit van al deze producten is gewaarborgd. Dat is bij ex tempore bereidingen in een dierenartspraktijk niet het geval. Daarom komt de ex tempore bereiding pas in aanmerking als er vastgesteld is dat geen alternatieven zijn.

Tips voor het zoeken naar alternatieven:

- Geneesmiddelen toegelaten voor humaan gebruik. Zie [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) of [www.farmacotherapie.kompas.nl](http://www.farmacotherapie.kompas.nl)
- (Dier)geneesmiddelen toegelaten en verkrijgbaar in andere EU lidstaat. Zie [www.uu.nl/diergeneeskunde/apotheek](http://www.uu.nl/diergeneeskunde/apotheek) of [www.auv.nl](http://www.auv.nl) of [www.grovet.com](http://www.grovet.com)
- Injectievloeistoffen kunnen eventueel oraal gegeven kunnen worden. Voorwaarde daarbij is dat als een systemisch effect gewenst is, de stof via orale toediening geabsorbeerd en niet door in maag (ivm lage pH) afgebroken wordt. Maar geldt natuurlijk ook voor de eventueel zelf te bereiden drank.  
Let op, de smaak van een injectievloeistof kan erg slecht zijn.
- Magistrale bereiding op aanvraag bij de lokale apotheek
- Apotheek fD [www.uu.nl/diergeneeskunde/apotheek/](http://www.uu.nl/diergeneeskunde/apotheek/) of AST compounding [www.astfarma.nl/compounding/](http://www.astfarma.nl/compounding/)

Bovenstaande alternatieven hebben **allemaal** de voorkeur boven een ex tempore bereiding in een dierenartspraktijk.

## 2. Samenstelling Basis voor suspensie

Bevat per ml:

Methylparahydroxybenzoaat	1,0 mg (= conserveringsmiddel)
Propylparahydroxybenzoaat	0,2 mg (= conserveringsmiddel)
Aluminiummagnesium silicaat	10,0 mg (= viscositeitsverhoger+ oppervlakte actieve stof)
Carmellose natrium 500mPa.S	10,0 mg (= viscositeitsverhoger)
Citroenzuur	0,75 mg (= pH insteller)
Sirupus simplex	263,0 mg (= smaakstof)
Water	783,06 mg

Het is een iets visceuze, geconserveerde waterige vloeistof met een zoete smaak en pH van ca. 6,0.

### 3. Houdbaarheid suspensie

De houdbaarheid van de ex tempore bereiding moet worden vastgesteld. Omdat houdbaarheidsonderzoek niet mogelijk is, zal dit op basis van theoretische overwegingen moeten gebeuren. De houdbaarheid van een oraal toe te dienen geconserveerd preparaat na aanbreken is maximaal 6 maanden microbiologisch te verantwoorden. Of deze maximale houdbaarheid inderdaad verleend mag worden is afhankelijk van de specifieke chemische/fysische en microbiologische stabiliteit van het eindproduct en van de farmacokinetische eigenschappen van de werkzame stof.

#### *Chemische/fysische stabiliteit*

De opleiding tot dierenarts is onvoldoende om te goed te kunnen beoordelen of een stof chemisch stabiel is in waterig milieu. Een praktisch handvat kan echter zijn dat de stof commercieel beschikbaar is in een waterige preparaat. Dit is een indicatie dat de stof redelijk stabiel in waterig milieu en dat een houdbaarheid van 6 maanden chemisch verantwoord is. Indien tabletten worden verwerkt met een korte houdbaarheid, kan de houdbaarheid van de bereiding nooit langer zijn dan de houdbaarheid van de tabletten. Fysisch gezien zit de werkzame stof in een suspensie als vaste stof verdeeld in een waterige omgeving. Deze vaste deeltjes willen graag samenklonteren, en de daardoor ontstane grotere vaste deeltjes zijn vaak niet goed homogeen te krijgen in de suspensie. Goed omschudden kan dit probleem niet altijd oplossen. Niet alle verpakkingsmaterialen zijn compatibel met alle geneesmiddelen: sommige stoffen zijn niet geschikt om in een kunststof flacon te worden verpakt.

#### *Microbiologische stabiliteit*

De basis voor suspensies is geconserveerd met methylparahydroxybenzoesaat. Een gebruikstermijn van 6 maanden voor een oraal preparaat is voor wat betreft de microbiologische houdbaarheid verantwoord indien het product in een deugdelijke, goed afsluitbare verpakking wordt afgeleverd. De conserverende werking is optimaal bij kamertemperatuur. In de koelkast is deze werking minder.

#### *Farmacokinetische eigenschappen*

Niet alle tabletten en capsules zijn geschikt om fijn te wrijven. Dat hangt onder ander af van de coating. Als een tablet of capsule maagsapresistent is, is het niet rationeel om hier een suspensie van te bereiden. De werkzame stof zal in de maag ontleden en niet of nauwelijks onveranderd opgenomen worden. Tabletten met gereguleerde afgifte verliezen bij het fijnwrijven deze gereguleerde afgifte, dit kan in het meest extreme geval resulteren in een intoxicatie ten gevolge van zogenoemde dose-dumping.

### 4. Blootstellingsrisico

Bij het fijnwrijven van tabletten wordt de bereider blootgesteld aan de werkzame stof. Of deze blootstelling een aanvaardbaar risico is, is afhankelijk van gevaarklasse van de werkzame stof, de hoeveelheid stof, de bereidingsduur en de maatregelen die getroffen worden om blootstelling te voorkomen. Aangenomen wordt dat in een dierenartsenpraktijk niet meer dan 10g werkzame stof wordt verwerkt en niet langer dan 1,5 uur per dag met de stof gewerkt wordt.

Voor stoffen uit gevaarklasse 1 en 2 hoeven geen maatregelen genomen te worden om blootstelling te voorkomen.

Bij stoffen uit gevarenklasse 3 moet een P2 stofmasker (dat is geen operatiesnoetje) en handschoenen gedragen worden.

Bij stoffen uit gevarenklasse 4 moet gewerkt worden in een stofafzuig- of zuurkast waarbij tevens een P2 stof masker en handschoenen gedragen moet worden; dit betreft bijvoorbeeld trilostane (Vetoryl).

Stoffen uit gevarenklasse 5 kunnen **niet zonder aanvaardbaar risico** in een dierenartsenpraktijk verwerkt worden.; dit zijn onder meer metronidazol, ronidazol, ciclosporine (Atopica), cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine.

Gevaren klassen van veel in DAP's verwerkte werkzame stoffen/producten:

<b>Te verwerken product</b>	<b>Gevarenklasse</b>
Proglidem (diazoxide) capsule	3
Ursochol (ursodeoxycholzuur) tablet	2
Amlodipine tablet	1
Gabapentine capsules	3
Imuran (Azathioprine) tablet	3
Atenolol tablet	2
Terbinafine tablet	3
Furosemide tablet	3

Leg in de praktijk vast welke maatregelen genomen moeten worden om blootstelling te voorkomen.

#### 5. Instructie suspensie bereiding

Benodigdheden (allen verkrijgbaar via Instruvel / AUV):

Flacon + dosepack + spuitje

Basis voor suspensie

Stenen mortier + stamper

Maatcilinder

Schrapkaartjes (kunnen ook speelkaarten zijn)

#### *Bepaling eindvolumesuspensie*

Bepaal hoe groot het eindvolume van de suspensie moet zijn. Hou daarbij rekening met een maximale houdbaarheid (zie onder houdbaarheid). Bereken hoeveel werkzame stof en dus hoeveel tabletten in dit volume gesuspenseerd moeten worden. Pas het eindvolume eventueel zodanig aan dat een heel aantal tabletten gesuspenseerd kan worden (dus geen halve tabletten verwerken). Beoordeel of gecorrigeerd moet worden voor het volume van de tabletmassa (zie hieronder)

#### *Corrigeren voor volume van de tabletmassa Ja of Nee?*

Als een groot aantal tabletten gesuspenseerd moeten worden in een klein (eind) volume, moet gecorrigeerd worden voor het volume van de tabletmassa. Dit is afhankelijk van het aantal en de grootte van de tabletten. Als per ca. 30ml één of twee kleine tabletten verwerkt worden is correctie niet nodig. Als het meer tabletten zijn of zeer grote tabletten, moet *aangevuld worden op volume* in plaats van *toevoegen* van een vast volume.

Indien gecorrigeerd moet worden voor de tabletmassa dient van te voren de medicijnflacon gekalibreerd te worden op het gewenste eindvolume. Meet daarvoor dit volume water in een

maatcilinder af en breng dit water over in de flacon waarin het eindproduct afgeleverd zal gaan worden. Zet een streepje op de flacon bij het vloeistofniveau. Verwijder het water uit de flacon.

### *Protocollering*

Stel een protocol op waarin beschreven wordt welke grondstoffen moeten worden gebruikt en in welke hoeveelheden. Noteer tijdens de bereiding het artikelnummer en indien van toepassing het registratienummer (REGNL of RVG) en de batchnummers van de gebruikte grondstoffen. Noteer tevens op dit protocol de houdbaarheid van het eindproduct inclusief de onderbouwing ervan. Stel het risico bij blootstelling vast en schrijf voor welke beschermende maatregelen genomen moeten worden. Plak een etiket dat op het eindproduct wordt aangebracht ook op dit protocol.

### *Uitvoering*

Vervang de originele schroefdop van de flacon met basis voor suspensies door een dosepack sluiting. Plaats een spuit op de dosepack sluiting en trek iets minder dan het gewenste eindvolume op.

Wrijf in de mortier het aantal benodigde tabletten fijn met stamper.

Zorg dat hierbij een fijn poeder ontstaat

Voeg in gelijk delen, onder mengen met stamper, de suspensie basis toe.

Breng de inhoud van de mortier in zijn geheel over in de geneesmiddelflacon. Gebruik hierbij schrapkaartjes.

'Spoel' de mortier na met restant suspenseergel en breng dit ook over in flacon

Vul aan met suspenseergel tot kalibratiestreek (of als correctie voor tabletmassa niet nodig is: voeg de totale benodigde hoeveelheid suspenseergel toe)

## 6. Etikettering.

Een ex tempore bereiding moet conform art 4.12 van de Regeling diergeneesmiddelen worden voorzien van een etiket met daarop de onderstaande gegevens:

- de naam van de bereider;
- de naam van het diergeneesmiddel, onmiddellijk gevolgd door de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame bestanddelen, afhankelijk van de farmaceutische vorm aangegeven per dosis of in procenten;
- de naam van de houder van het dier of de dieren waarvoor het diergeneesmiddel is bereid;
- de dosering waarin het diergeneesmiddel moet worden toegepast en de wijze van toepassing;
- de wachttermijn, indien het diergeneesmiddel wordt bereid voor toepassing bij een dier dat is bestemd voor de productie van levensmiddelen, voor de verschillende betrokken levensmiddelen afzonderlijk, waaronder die waarvoor geen wachttermijn is;
- de datum van bereiding;
- de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- zo nodig de veiligheidsmaatregelen en bijzondere waarschuwingen voor de gebruiker;
- de tekst OMSCHUDDEN voor gebruik
- de uiterste gebruiksdatum

Etiketeer het eindproduct en plak tevens een etiket op het bereidingsprotocol.