

Z7 HERVERPAKKEN EN HERETIKETTEREN VAN GENEESMIDDELEN IN ONDERZOEK

Inleiding

Voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek is in de Europese Unie een GMP fabrikantenvergunning voor klinisch geneesmiddelenonderzoek vereist (Richtlijn 2001/83/EG). In de Clinical Trial Regulation (CTR = EU Verordening nr. 536/2014) artikel 61 lid 5 staan echter drie processen beschreven waarvoor geen GMP-fabrikantenvergunning voor klinische geneesmiddelenonderzoek vereist wordt (zie ook regeling geneesmiddelenwet):

- 1 herverpakken of heretiketteren
- 2 bereiden van radiofarmaca voor diagnostische toepassing
- 3 magistrale of officinale bereidingen

Voorwaarde is dat deze drie processen in of vanuit ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken plaatsvinden onder verantwoordelijkheid van apothekers of andere hiervoor wettelijk bevoegde personen en uitsluitend voor studies in dezelfde lidstaat. Dit GMP-Z hoofdstuk richt zich op de uitzondering 'herverpakken en heretiketteren'. Voor bereiden van diagnostische radiofarmaca wordt verwezen naar GMP-Z Annex 3. Voor alle drie de processen geldt dat de gehele GMP-z van toepassing is (zie regeling geneesmiddelenwet 6.9a).

Vanuit zijn zorgverlenerschap is de apotheker verantwoordelijk voor het kunnen leveren van geneesmiddelen in onderzoek van goede kwaliteit waarbij de bescherming en belangen van de proefpersoon voorop staan. Hiermee moeten betrouwbare en robuuste onderzoeksgegevens gegeneerd kunnen worden. (CTR artikel 3).

De Z7 is van toepassing op het herverpakken en heretiketteren van geneesmiddelen voor al dan niet gerandomiseerd onderzoek, met zowel het geteste geneesmiddel als referentiegeneesmiddelen (waaronder placebo's en auxilliaire geneesmiddelen).

Bij multicenter onderzoek is het mogelijk dat dezelfde handelingen uitgevoerd worden in verschillende (ziekenhuis)apotheken. Bijvoorbeeld het additioneel etiketteren van een geneesmiddel. De coördinerende (ziekenhuis)apotheek voorziet in duidelijke instructies (bijvoorbeeld een Pharmacy Manual) en voorziet desgewenst in etiketten. Alle (ziekenhuis)apotheken die handelingen uitvoeren binnen de reikwijdte van dit hoofdstuk werken conform GMP-Z en voeren deze handelingen uit onder eigen verantwoordelijkheid zoals vastgelegd tussen verrichter en de desbetreffende (ziekenhuis)apotheken.

Richtsnoeren

Beoordeling en uitvoeren van de handelingen

Z.7.1 Bij de beoordeling van een aanvraag voor herverpakken en/of heretiketteren van geneesmiddelen voor onderzoek, zijn onderzoeker en apotheker betrokken. Door middel van een risico-analyse stelt de apotheker vast of de handelingen zelf kunnen worden uitgevoerd of moeten worden uitbesteed. Hierbij wordt meegenomen of het kwaliteitssysteem van de apotheek geschikt is om de te verrichten handelingen voor het geneesmiddelonderzoek zodanig uit te voeren dat de veiligheid van de patiënt en de betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens niet in het geding komen.

Z.7.2 De (ziekenhuis)apotheek die de herverpak- en heretiketterhandelingen uitvoert beschikt over een up to date kwaliteitssysteem en werkt conform GMP-Z.

Z.7.3 Herverpakken kan zowel op primaire als op secundaire verpakking betrekking hebben. Als de primaire verpakking wordt gewijzigd moet de houdbaarheid na herverpakken worden onderbouwd (zie hiervoor bijvoorbeeld USP General chapter 1178 'good repackaging practices').

Z.7.4 De kwaliteit en identiteit na herverpakken en/of heretiketteren voldoet aan de vigerende versie van het studieprotocol en IMPD.

Z.7.5 Herverpakken en/of heretiketteren wordt uitgevoerd met een geautoriseerd voorschrift. In geval van geblindeerde studies moet in het protocol aandacht worden besteed aan het voorkomen van verwisselingen tussen de geneesmiddelen (bijvoorbeeld reconciliatie van verpakkingsmaterialen/etiketten, line clearance etc.). Het autoriseren van het voorschrift en de vrijgifte na uitvoeren van de handelingen vindt plaats door de hiervoor bevoegde persoon, zie GMPZ-H2.

Z.7.6 Verpakkingen en etiketten worden betrokken van gekwalificeerde leveranciers.

Z.7.7 Van de herverpakte en/of geheetiketteerde producten worden retentie en indien van toepassing referentiemonsters bewaard conform -GMPZ-Annex 19. Het is in sommige gevallen van heretiketteren mogelijk om schriftelijke en/of elektronische informatie van de finale verpakking te bewaren, zie hiervoor "hoofdstuk 7 Quality Control" van " C(2017) 8179: Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014".

Z.7.8 Producten die gebruikt worden voor klinisch onderzoek die in de apotheek worden opgeslagen en nog niet in een studie worden gebruikt (bijvoorbeeld bulk medicatie die nog moet worden herverpakt) moeten altijd geïdentificeerd zijn.

Z.7.9 Etiketten moeten voldoen aan de CTR. Er mag gemotiveerd afgeweken worden, zie CTR bijlage VI voor aanwijzingen met betrekking tot het etiketteren van apotheek bereidingen.

Z.7.10 Bij verlengen van de houdbaarheid voorziet de apotheker in duidelijke schriftelijke instructies met betrekking tot het aanbrengen van het etiket, zie ook 6.6 Labelling van C(2017) 8179: Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014".

Z.7.11 Wanneer het een geblindeerde gecontroleerde studie betreft, moet de te verstrekken verpakking van verum en vergelijkend middel identiek zijn.

Z.7.12 Ongeregistreerde auxiliaire geneesmiddelen moeten voorzien worden van een etiket met extra informatie over de studie wanneer deze buiten het ziekenhuis gebruikt worden (zie ook CTR bijlage VI).

Definities

Herverpakken:	het verwijderen van de oorspronkelijke verpakking (primair dan wel buitenverpakking) van het in het onderzoek betrokken geneesmiddel en dit te vervangen door een nieuwe primaire verpakking en/of buitenverpakking. Dit hoofdstuk heeft betrekking op vaste toedieningsvormen in eindformulering en doseringseenheid (tabletten, capsules, zepillen, kauwgom etc.)
Geneesmiddel voor onderzoek (Investigational Medicinal Product (IMP):	een geneesmiddel dat bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van placebo's
Auxilliair geneesmiddel:	een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behoeften van een klinische proef als beschreven in het protocol, maar niet als geneesmiddel voor onderzoek
Verrichter	Oprachtgever van het klinisch onderzoek

Literatuur

- 1) Clinical Trials - EU regulation 536/2014 (met name artikel 61, lid 5) (CTR)
- 2) Medicinal Products for human use - Directive 2001/83/EC (met name artikel 3, punt 1 en 2)
- 3) C(2017) 8179: Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014
- 4) GMP-Z Annex 3 Bereiding van radiofarmaca.
- 5) GMP-Z Annex 19 Referentie- en retentiemonsters
- 6) USP General chapter 1136: Packaging and repackaging – single unit containers USP General chapter 1178: Good Repackaging Practices
- 7) Regeling geneesmiddelenwet artikel 6.9a