

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

Eindrapport van de deskinspectie naar de  
doorgeleverde bereiding dexamfetamine sulfaat  
(16253558 16253566, 16152379, 15993434) van  
Pharmaline te Oldenzaal,

Utrecht, maart 2019

<b>1. Geïnspecteerde locatie:</b>	Pharmaline B.V. Munsterstraat 4 7575 ED Oldenzaal
<b>2. Naam doorgeleverde bereiding (incl. ZI nummer)</b>	dexamfetamine sulfaat tablet 1mg (16152379) dexamfetamine sulfaat tablet 2,5mg (16253558 en 16253566) dexamfetamine sulfaat drank (15993434)
<b>3. Naam gevestigd apotheker:</b>	... .. (sinds 1 aug 2018) ... .. (1 april 2018 – 1 aug 2018) ... .. (tot 1 april 2018)
<b>4. Inschrijving in het Apothekersregister van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
<b>5. Periode deskinspectie:</b>	29 augustus 2017 – 19 oktober 2018
<b>6. Inspecteur (s):</b>	... .. ... ..
<b>7. Geraadpleegde expert(s):</b>	Niet van toepassing
<b>8. Gerelateerd(e) meldingsnummer(s)</b>	...
<b>9. Introductie</b>	
<p>Pharmaline is een bereidende en collegiaal leverende apotheek (BCLA) die zich gespecialiseerd heeft in het op semi-industriële schaal bereiden van ongeregistreerde geneesmiddelen, de zogenaamde apotheekbereidingen. In oktober 2018 werken bij Pharmaline, volgens de gegevens op internet, ruim 100 medewerkers.</p>	
<p><b>10. Doel en reden van de inspectie</b></p> <p><i>Korte beschrijving van het doel en reden van de deskinspectie</i></p> <p>De inspectie heeft een signaal ontvangen over het vermeend collegiaal doorleveren van dexamfetaminesulfaat bereidingen. Collegiaal doorleveren van eigen bereidingen is uitsluitend toegestaan wanneer aan de voorwaarden wordt voldaan, zoals beschreven in de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ. Zoals onder andere in de Circulaire vermeld, is collegiaal doorleveren uitsluitend toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn. In de bijbehorende annex 'Geregistreerd adequaat alternatief' staat vervolgens beschreven dat doorgeleverde bereidingen alleen kunnen worden gerechtvaardigd door speciale behoeften van medische aard. Naar analogie met Europese jurisprudentie zijn overwegingen van financiële aard niet geoorloofd.</p> <p>Mede naar aanleiding van het signaal en de omvang, waarmee dexamfetaminesulfaat bereidingen worden doorgeleverd in Nederland heeft de inspectie besloten een onderzoek te starten.</p> <p>Pharmaline had ten tijde van het starten van het onderzoek bij G-Standaard van Z-Index genotificeerd dat zij vier dexamfetaminesulfaat bereidingen doorlevert aan collega-apothekers (specifieke ZI-nummers: 16253558 16253566, 16152379, 15993434).</p>	
<b>11. Toetsingskader:</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Geneesmiddelenwet	
<input checked="" type="checkbox"/> Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'	
<input type="checkbox"/>	

**12. Geïnspecteerde onderdelen:**

		Onderdeel			Onderdeel
<input checked="" type="checkbox"/>	1	Reikwijdte Circulaire	<input type="checkbox"/>	5	GMP
<input checked="" type="checkbox"/>	2	Geregistreerd adequaat alternatief	<input type="checkbox"/>	6	Farmacovigilantie
<input checked="" type="checkbox"/>	3	Notificatie op productniveau	<input type="checkbox"/>	7	Reclame en gunstbetoon
<input checked="" type="checkbox"/>	4	Productdossier	<input type="checkbox"/>	8	Overig, nl.....

**Toelichting geïnspecteerde onderdelen**

De onderdelen die zijn voorzien van een "√" zijn onderwerp geweest van inspectie. De onderdelen die niet zijn aangevinkt, zijn geen onderwerp geweest van inspectie.

**13. Observaties en bevindingen van de inspecteur(s), en tekortkomingen**

Algemeen:

In het kader van dit onderzoek heeft de inspectie Pharmaline op 29 augustus 2017 per brief verzocht te bevestigen dat de bereidingen, zoals genotificeerd bij G-Standaard van Z-Index, daadwerkelijk worden doorgeleverd aan collega-apothekers en de bijbehorende productdossiers en logistieke gegevens aan de inspectie te overleggen. Pharmaline heeft deels aan dit verzoek voldaan middels het sturen van stukken van 6 september 2017 en op verzoek van de inspectie zijn d.d. 14 december 2017 aanvullende stukken aangeleverd.

Bij controle van de G-Standaard op 12 april 2018 is gebleken dat de ZI-nummers 15993434, 16152379, 16253558, 16253566 nog steeds in de G-standaard staan vermeld. Het onderzoek van de inspectie bij Pharmaline richt zich dan ook op de hierboven vermelde nummers.

**13.1 Reikwijdte Circulaire**

Beschrijving onderdeel	voldoet	voldoet niet*
1. Bereiding en levering valt onder de reikwijdte van de Circulaire.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Afleveren van de doorgeleverde bereiding vindt uitsluitend plaats aan collega-apothekers	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Indien op een onderdeel niet voldaan wordt aan de gedragslijn, zoals geformuleerd in de Circulaire, licht de inspectie dit te allen tijde toe.

Toelichting:

- De bereidingen staan in de G-standaard van Z-index ingeschreven onder de categorie DB. In de brief d.d. 6 september 2017 geeft Pharmaline nadere informatie over de periode van doorleveren en het aantal producten.

ZI nr. 16253566 (2,5 mg 500 stuks): Sinds 1 juni 2016 tot 6 september 2017 zijn er ... producten afgeleverd aan ... apotheken.

ZI nr. 16253558 (2,5 mg 30 stuks): Sinds 1 juni 2016 tot 6 september 2017 zijn er ... producten afgeleverd aan ... apotheken.

ZI nr. 16152379 (1 mg, 30 stuks): Sinds 1 juli 2015 tot 6 september 2017 zijn er ... producten afgeleverd aan ... apotheken.

ZI nr. 15993434 (1 mg/ml, 100 ml): Sinds 1 april 2014 tot 6 september 2017 zijn er ... producten afgeleverd aan ... apotheken.

2. Afleveren van de doorgeleverde bereiding aan andere partijen dan collega-apothekers is niet toegestaan (bijv. aan groothandelaren). Pharmaline heeft op 14 december 2017 een lijst met de afnemers gestuurd

### 13.2 Geregistreerd adequaat alternatief

Beschrijving onderdeel	voldoet	voldoet niet*	Nvt
1. De bereidende apotheek heeft op productniveau een adequate onderbouwing opgenomen, waarom er geen geregistreerd adequaat alternatief in Nederland (beschikbaar) is.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Patiëntveiligheid (VMS Veiligheidsprogramma: High Risk Medicatie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

\*Indien op een onderdeel niet voldaan wordt aan de gedragslijn, zoals geformuleerd in de Circulaire, licht de inspectie dit te allen tijde toe.

#### Toelichting:

- In de brief van 6 september 2017 geeft Pharmaline aan dat Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) in haar huidige presentatievorm geen geschikt alternatief is voor de doorgeleverde bereidingen. In bijlage H2 van het productdossier (...) meegestuurd met de brieven van 6 september 2017 en van 14 december 2017 wordt dit nogmaals herhaald, aangezien in de SmPC van het geregistreerde product staat vermeld dat de breukstreep op de tabletten niet is bedoeld voor het verdelen in gelijke doses.

### 13.3 Notificatie op productniveau

Beschrijving onderdeel	voldoet	voldoet niet*
1. De bereidende apotheek heeft het betreffende product dat wordt doorgeleverd binnen vijf werkdagen na eerste doorlevering aangemeld bij de G-Standaard.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Indien op een onderdeel niet voldaan wordt aan de gedragslijn, zoals geformuleerd in de Circulaire, licht de inspectie dit te allen tijde toe.

#### Toelichting:

De bereidingen zijn aangemeld bij de G-standaard van de Z-index.

### 13.4 Productdossier

Beschrijving onderdeel	voldoet	voldoet niet*	Nvt**
1. De bereidende apotheek heeft een productdossier van het betreffende product dat wordt doorgeleverd.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van de beschrijving en samenstelling van de doorgeleverde bereiding.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Het productdossier bevat een adequate onderbouwing en heldere conclusie ten aanzien van de meerwaarde van de doorgeleverde bereiding.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van productie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van startmaterialen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van de controle van de doorgeleverde bereiding.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van de verpakking.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van de stabiliteit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. Het productdossier bevat voldoende informatie ten aanzien van de informatie voor de zorgverlener en/of patiënt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Indien op een onderdeel niet voldaan wordt aan de gedragslijn, zoals geformuleerd in de Circulaire, licht de inspectie dit te allen tijde toe.

\*\*Deze onderdelen zijn niet inhoudelijk getoetst. Daar waar uit een eventuele marginale toetsing is gebleken dat er stukken ontbreken in het productdossier is dit onder punt 16 bij de tekortkomingen of aanbevelingen aangegeven.

Toelichting:

1. Met de brief van 6 september 2017 heeft Pharmaline de volgende documenten meegestuurd:

Tabletten 1 mg en 2,5 mg

- versie 2.0 van het productdossier ...
- versie 1.0 van bijlage H2 van het productdossier ...: rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding
- productinformatie voor beide sterktes d.d. 5 mei 2016

Drank 1 mg/ml

- versie 1.0 van het productdossier ... inclusief productinformatie versie 7 maart 2014
- versie 1.0 van bijlage H2 van het productdossier ...: rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding

Met de brief van 14 december 2017 heeft Pharmaline de volgende documenten meegestuurd:

Tabletten 1 mg en 2,5 mg

- versie 2.0 van bijlage H2 van het productdossier ...: rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding
- een niet gedateerde productinformatie voor de beide tablet sterktes.

Drank 1 mg/ml

- versie 2.0 van het productdossier ... inclusief productinformatie d.d. 6 november 2017
- versie 2.0 van bijlage H2 van het productdossier ... rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding
- een niet gedateerde productinformatie

3. Als indicatie en dosering wordt vermeld:

## ADHD

### *Tablet*

In de productinformatie meegestuurd met de brief van 14 december 2017 wordt een dosering van 1 mg of 2,5 mg genoemd voor de indicatie ADHD bij kinderen jonger dan 12 jaar. In de brief zelf staat een leeftijdsgrens van 3-12 jaar vermeld. Een leeftijdsgrens van 3-18 jaar wordt genoemd in bijlage H2 van het productdossier ... bij deze brief.

### *Drank*

Ook voor de drank wordt bij ADHD in de brief van 14 december 2017 een leeftijdsgrens van 3-12 jaar genoemd. Bijlage H2 van het productdossier ... meegestuurd met deze brief vermeldt daarentegen dat de drank bij ADHD is geïndiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar, patiënten met slikproblemen. Deze omschrijving staat eveneens vermeld in de productinformatie meegestuurd met de brief van 14 december 2017.

### *Dosering*

In de rubrieken 'Toepassing en werking' en 'Gebruiksaanwijzing' productinformatie bij de brief van 14 december 2017 alsmede in de bijlagen H2 van de productdossiers ... versie 2.0 (tabletten) en ... versie 2.0 (drank) meegestuurd met deze brief staat als startdosering bij ADHD vermeld 0,15mg/kg/dag in 2 dosis. De onderhoudsdosering bij ADHD betreft het wekelijks verhogen van de startdosering met 2,5-5mg/dag op geleide concentraties in het bloed tot onderhoudsdosering 0,15 – 0,5 mg/kg/dag in 2 doses, maximaal 1 mg/kg per dag maar niet meer dan 40mg per dag.

## Narcolepsie

### *Tablet*

In tegenstelling tot de productinformatie, meegestuurd met de brief van 14 december 2017, waar een leeftijdsgrens 3-12 jaar wordt genoemd bij de dosering voor de indicatie narcolepsie, staat in de brief zelf een leeftijdsgrens van 3-5 jaar. Deze laatste leeftijdsgrens wordt ook genoemd in bijlage H2 van het productdossier ... bij deze brief .

### *Drank*

Ook voor de drank wordt voor narcolepsie in de brief van. 14 december 2017 een leeftijdsgrens van 3-5 jaar genoemd. Bijlage H2 van het productdossier ... meegestuurd met deze brief vermeldt daarentegen dat de drank bij narcolepsie is geïndiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar, patiënten met slikproblemen. Deze omschrijving staat eveneens vermeld in de productinformatie meegestuurd met de brief van 14 december 2017.

### *Dosering*

In de rubrieken 'Toepassing en werking' en 'Gebruiksaanwijzing' productinformatie bij de brief van 14 december 2017 alsmede in bijlage H2 van het productdossier ... versie 2.0 meegestuurd met deze brief wordt voor de indicatie narcolepsie het volgende doseringsadvies gegeven:

kinderen van 6 tot 12 jaar: beginnen met 5 mg per dag verdeeld over de dag; afhankelijk van de reactie van het kind wordt de dosering aangepast.

kinderen van 3 tot 5 jaar: beginnen met 2,5 mg per dag; eventueel per week ophogen met 2,5 mg. Echter bij de rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding in H2 van productdossier ... versie 2.0 worden kinderen van 3-5 jaar niet genoemd bij het doseringsadvies voor de gebruikelijke standaard behandeling. Daarnaast worden hier wel volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar genoemd waarbij de dosering 5 mg of een veelvoud is.

## Meerwaarde

In bijlage H2 van de tabletten meegestuurd met de brief van 14 december 2017 geeft Pharmaline aan dat met het geregistreerde product Amfexa 5 mg alleen dosering van 5 mg of een veelvoud mogelijk

zijn. Bij kinderen van 3-18 jaar (ADHD) en bij kinderen van 3-5 jaar (narcolepsie) met afwijkende doseringen, anders dan 5 mg of een veelvoud, zijn tabletten van 2,5 mg en 1 mg noodzakelijk.

Bij de drank voegt Pharmaline in haar brief van 14 december 2017 toe dat de drank uitkomst biedt bij een aantal kinderen met ernstige gedragsproblemen waarbij de medicatie bijzonder lastig is toe te dienen. Daarnaast heeft volgens Pharmaline de drank het voordeel dat de gewenste dosering eenvoudiger kan worden getitreerd en op ieder moment kan worden aangepast.

In bijlage H2 van het productdossier ingediend met de brief van 14 december staat als additionele informatie dat een drank de voorkeur kan hebben ten opzichte van een tablet wanneer de patiënt om welke reden dan ook moeite heeft met het slikken van de tablet.

Als onderbouwing verwijst Pharmaline in haar brief van 14 december 2017 naar het Kinderformularium, de richtlijn ADHD NVK, de richtlijn ADHD GGZ en de NHG richtlijn, BNF, Martindale, de bijsluiter van Dexedrine en het Kenniscentrum KinderJeugdPsychiatrie. Daarnaast staan in bijlagen H2 van productdossier ... versie 2.0 van de tabletten en H2 van het productdossier ... versie 2.0 van de drank meegestuurd met de brief van 14 december 2017 een lijst met geraadpleegde bronnen vermeld.

Naar het oordeel van de inspectie geldt, op basis van verschillende bronnen<sup>1</sup>, voor dexamfetamine in algemene zin het volgende:

*Meerwaarde voor patiëntpopulatie met ADHD in de leeftijdscategorie 3 tot 6 jaar*

Er bestaat voor doorgeleverde dexamfetaminebereidingen een speciale behoefte van medische aard voor de patiëntpopulatie met ADHD in de leeftijdscategorie 3 tot 6 jaar. De leeftijdscategorie valt buiten de reikwijdte van de SmPC van Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) en uit meerdere bronnen blijkt dat er een farmacotherapeutische rationale bestaat voor dexamfetaminebereidingen in afwijkende sterkte(s) voor kinderen van 3 tot 6 jaar. Weliswaar vermeldt het Kinderformularium een dosering op basis van lichaamsgewicht, maar volgens de Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (2005), waarnaar in het Kinderformularium wordt verwezen, staat beschreven dat een opgave in mg/kg/dag vooral bedoeld is als indicatie of men hoog of laag doseert en dat niet bewezen is of een dosering aan de hand van gewicht effectiever is.

Bovendien geldt dat indien geheel of gedeeltelijk uitgekomen kan worden met Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) niet langer sprake is van een speciale behoefte van medische aard. Doorleveren van een eigen bereiding voor het gedeelte, waar uitgekomen kan worden met Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336), past derhalve niet binnen de gedragslijn, zoals beschreven in de Circulaire. In dergelijke gevallen is weliswaar sprake van off label gebruik, maar zoals in de Annex Geregistreerd adequaat alternatief staat beschreven is het doorleveren van een eigen bereiding niet toegestaan indien een geregistreerd adequaat alternatief – ook al is het buiten de geregistreerde indicatie – in de patiëntbehoefte kan voorzien.

*Geen meerwaarde buiten de patiëntpopulatie met ADHD in de leeftijdscategorie 3 tot 6 jaar*

Voor het doorleveren van dexamfetaminebereidingen ten behoeve van patiënten buiten de patiëntpopulatie met ADHD in de leeftijdscategorie 3 tot 6 jaar, ziet de inspectie in beginsel geen ruimte. De SmPC van Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) dient te gelden als primair uitgangspunt voor de leeftijdscategorie 6 – 17 jaar, aangezien aan dit dossier een onafhankelijke toetsing van een competente autoriteit ten grondslag ligt ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Tussenstappen kleiner dan 5 mg zijn voor deze leeftijdscategorie in beginsel niet nodig, aangezien met stappen van 5 mg kan wordt verhoogd volgens de SmPC. Slechts wanneer patiënten van 6 jaar of ouder aantoonbaar niet adequaat kunnen worden behandeld met Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336), mag pas worden uitgeweken naar een doorgeleverde dexamfetaminebereiding (bijv. in verband met problemen met inname van een tablet of een allergie voor een hulpstof conform de Annex Geregistreerd adequaat alternatief). Op basis van de Annex Productdossier en GMP dient de

<sup>1</sup> Informatorium Medicamentorum (2017), Kinderformularium, Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (2005), NICE guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults (2009)

farmacotherapeutische rationale zo veel mogelijk te zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur. Uitsluitend verwijzing naar algemene richtlijnen, formularia of informatorium is daarbij in dit geval niet afdoende, omdat deze geen eenduidig beeld laten zien. Ook voor volwassenen dient de SmPC van Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) te gelden als primair uitgangspunt (off label gebruik).

#### *Geen meerwaarde voor populatie met narcolepsie*

Voor het gebruik van doorgeleverde dexamfetaminebereidingen is volgens de inspectie geen plaats. Volgens het Informatorium Medicamentorum waarnaar Pharmaline verwijst, kunnen geneesmiddelen met dexamfetaminesulfaat worden gebruikt voor deze indicatie, waarbij een dosering van 5 mg of een veelvoud wordt geadviseerd bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen.

Pharmaline geeft in bijlage H2 van het productdossier ... versie 2.0 (drank) bij de rationaliteitsbeoordeling voorraadbereiding aan dat er alleen een gebruikelijke standaard behandeling is voor dexamfetaminesulfaat bij narcolepsie voor kinderen van 6 jaar en ouder en volwassenen waarbij 5 mg of een veelvoud daarvan wordt gedoseerd. Daarnaast verwijst Pharmaline in de brief d.d. 14 december 2017 voor de dosering naar de meegestuurde Engelstalige bijsluiters van Dextrine van vergunninghouder UCB. In bijlage H2 van het productdossier ... versie 2.0 wordt namelijk vermeld dat de indicatie narcolepsie voor dexamfetamine bevattende producten is geregistreerd in Groot-Brittannië en de Verenigde Staten. De meegestuurde bijsluiters van Dexedrine tablets 5 mg is gedateerd augustus 2008. Deze bijsluiters is bijna 10 jaar oud en het is onduidelijk of dit de laatste goedgekeurde versie is van een thans geregistreerd product in de Verenigde Staten.

Verdere discussie van de informatie in de geraadpleegde bronnen (lijst met literatuur bij bijlage H2 van de productdossiers van ... en ... versie 2.0) ontbreekt.

Dexamfetaminesulfaat kan bij kinderen van 6 jaar en ouder en bij volwassenen worden toegepast voor de indicatie narcolepsie. Hierbij kan worden uitgekomen met het geregistreerde product Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336) (off label gebruik). Slechts wanneer patiënten om medische redenen aantoonbaar niet adequaat kunnen worden behandeld met Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336), mag pas worden uitgeweken naar een doorgeleverde dexamfetaminebereiding (bijv. in verband met problemen met inname van een tablet of een allergie voor een hulpstof conform de Annex Geregistreerd adequaat alternatief).

2, 4 t/m 9.

Deze onderwerpen zijn door de inspectie marginaal getoetst. Er is alleen gekeken of de gegevens, zoals vermeld in de Circulaire en de annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)', aanwezig zijn. De inspectie heeft deze gegevens niet inhoudelijk getoetst. Voor wat betreft de tekortkomingen wordt verwezen naar punt 16 in dit rapport.

10. De brief van 14 december 2017, bevat een apart document met informatie voor de zorgverlener en/of patiënt voor de 1 mg en de 2,5 mg tabletten en voor de 1 mg/ml drank. Voor de drank zijn twee versies van de productinformatie aangetroffen, versie van 6 november 2017 bij bijlage H9 van ... en een aparte tekst zonder datum. De informatie in beide teksten is niet gelijk. Pharmaline dient slechts één versie van de productinformatie in het productdossier te includeren. Volgens de annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP) van de Circulaire dienen o.a. gegevens over de indicatie, het gebruik, de dosering en de werking in de informatie voor de zorgverlener en/of patiënt aanwezig te zijn.

#### Toepassing en werking/ Gebruiksaanwijzing

##### *Drank en tablet*

De tekst in deze rubrieken dient nader in overeenstemming te worden gebracht met hetgeen in dit rapport is besproken over de meerwaarde en de indicatie. De toepassing dient dusdanig te worden omschreven dat in de productinformatie duidelijk naar voren komt dat de producten alleen mogen worden gebruikt als toepassing van het geregistreerde product Amfexa 5 mg niet mogelijk is. Daarnaast komt in de productinformatie niet duidelijk naar voren dat methylfenidaat eerste keuze is bij narcolepsie, zoals wel wordt vermeld in bijlage H2 van beide productdossiers.



Voor een nadere toelichting wordt verwezen naar de eerder vermelde discussie in dit rapport over de meerwaarde.

Niet gebruiken:/Zwangerschap-borstvoeding/ Let op:

*Drank en tablet*

De informatie in deze rubrieken dient te worden aangepast rekening houdend met hetgeen staat vermeld in de SmPC/bijsluiter van geregistreerde producten met dezelfde werkzame stof, voor zover deze gegevens van toepassing zijn voor de 1mg en 2,5 mg tablet en de 1 mg/ml drank.

*Drank*

Hierbij merkt de inspectie op dat in de tekst van de drank versie 6 november 2017 geen doseringsadvies staat vermeld. Een doseringsadvies dient te worden opgenomen.

Overige informatie

*Drank*

Volgens de productinformatie dient de drank te worden bewaard bij kamertemperatuur (niet in koelkast of vriezer). Echter in de brief d.d. 14 december 2017 en in bijlage H8 van ... versie 2.0 staat als houdbaarheid beneden 25°C, niet in de koelkast of vriezer. Pharmaline dient de informatie in de productinformatie in overeenstemming te brengen met de gegevens in het productdossier.

13.5 GMP

Geen onderdeel van deskinspectie

13.6 Farmacovigilantie

Geen onderdeel van deskinspectie

13.7 Reclame en gunstbetoon

Geen onderdeel van deskinspectie

13.8 Overig

**14. Overige zaken:**

14.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing.

14.2 Monsternamen door inspecteur

Niet van toepassing.

<b>15. Verspreiding van het rapport:</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Openbaarmaking: www.igj.nl	
<input checked="" type="checkbox"/> IGJ intern	
<input type="checkbox"/> Raad van Bestuur	
<input checked="" type="checkbox"/> Gevestigd apotheker	
<input type="checkbox"/> Anders:	
<b>16. Lijst van tekortkomingen en aanbevelingen:</b>	
16.1 Circulaire tekortkomingen:	
Er zijn de volgende circulaire tekortkomingen geconstateerd:	
16.1.1	<p><u>Productdossier/meerwaarde</u></p> <p>Voor de behandeling van kinderen met ADHD in de leeftijdscategorie van 3 tot 6 jaar bestaat er volgens verschillende bronnen een meerwaarde voor doorgeleverde bereide tabletten met 2,5 mg dexamfetamine indien geheel of gedeeltelijk niet kan worden uitgekomen met off label gebruik van het geregistreerde product Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336). ADHD bij de leeftijdscategorie ouder dan 6 jaar dient, bij keuze voor dexamfetamine, te worden behandeld met het geregistreerde product Amfexa 5 mg tabletten (RVG 110336). Naar de doorgeleverde dexamfetamine bereiding mag alleen worden uitgeweken indien om medische redenen met het geregistreerde product niet kan worden uitgekomen zoals bijvoorbeeld bij allergie voor een hulpstof of met slikproblemen met een tablet.</p> <p>Pharmaline geeft voor wat betreft de indicatie ADHD geen restricties voor het gebruik. Dit is niet in lijn met het algemene standpunt van de inspectie. Zodra er kan worden uitgekomen met het geregistreerde product Amfexa 5 mg tabletten, is er geen plaats voor een doorgeleverde bereiding. Pharmaline dient de vermelding in het productdossier en de beschrijving van de meerwaarde van de doorgeleverde bereiding hierop aan te passen alsmede de productinformatie (zie onder 16.1.2).</p> <p>Voor de indicatie 'narcolepsie' hebben de doorgeleverde bereidingen geen meerwaarde omdat gezien de dosering kan worden uitgekomen met het handelspreparaat. Naar de doorgeleverde dexamfetamine bereiding mag alleen worden uitgeweken indien om medische redenen met het geregistreerde product niet kan worden uitgekomen zoals bijvoorbeeld bij allergie voor een hulpstof of met slikproblemen met een tablet.</p>
16.1.2	<p><u>Productdossier/Productinformatie</u></p> <p>De productinformatie voor de zorgverlener en/of patiënt, zoals opgenomen in het productdossier, komt onvoldoende overeen met de onderbouwing en conclusie ten aanzien van de meerwaarde van de doorgeleverde bereiding. Hierdoor kan bij andere zorgverleners (waaronder de afnemende apotheek) en/of patiënt de indruk ontstaan dat er een ruimere meerwaarde voor de doorgeleverde bereiding bestaat dan in werkelijkheid het geval is.</p>

	<p>De productinformatie voor de zorgverlener en/of patiënt dient te worden aangepast, rekening houdend met hetgeen in dit rapport is besproken over de meerwaarde en de indicatie (zie ook onder punt 13.4.10 en 16.1.1).</p>	
<p>16.2 Aanbevelingen</p>		
<p>De inspectie heeft voor u de volgende aanbevelingen:</p>		
<p>16.2.1</p>	<p><u>Productdossier/controle startmaterialen-specificaties</u></p> <p>De namen van de leveranciers van de grondstoffen en verpakking ontbreken. In de brief van 14 december 2017 meldt Pharmaline dat er een grote afhankelijkheid van de leveranciers is voor de continuïteit van grondstoffen en verpakking. Echter de namen van de leveranciers dienen in het productdossier te worden vastgelegd.</p> <p>De specificaties inclusief een onderbouwing zijn thans nog niet opgenomen in het productdossiers.</p> <p>Vermelding in de brief van het feit dat bij de beoordeling van grondstoffen wordt gewerkt volgens richtlijnen, zoals beschreven in de GMP H5 en dat grondstoffen worden ingekocht bij goedgekeurde leveranciers waarmee een quality agreement is afgesloten is niet voldoende.</p> <p>Pharmaline geeft in haar brief aan dat bij een volgende revisie van het Basis bereidings Dossier van de toedieningsvormen de gebruikte grondstoffen en verpakkingsmaterialen zullen worden opgenomen.</p> <p>Gegevens van de grondstoffen en verpakkingsmaterialen alsmede de specificaties dienen in het productdossier te worden opgenomen.</p>	
<p>16.2.2</p>	<p><u>Autorisatie/geldigheidsduur productdossier</u></p> <p>Op pagina 1 van 15 van het productdossier (versie 2.0, ...) ingediend met de brief van 6 september 2017 wordt als laatste ... genoemd met als autorisatiedatum 25 mei 2016. Echter eerder in de tabel van autorisatie staat ... genoemd met als autorisatiedatum 26 mei 2016. Volgens de reactie van Pharmaline is de laatst vermelde autorisatie de definitieve autorisatiedatum. Opvallend hierbij is dat daarna nog een autorisatie heeft plaats gevonden.</p> <p>Volgens de gegevens bovenaan de pagina is het productdossier geldig tot 3 jaar na autorisatie. Opvallend is dat hier een termijn van 3 jaar wordt genoemd terwijl in de reactie van de bereider over een revisietermijn van 2 jaar wordt gesproken bij de versie 2.0.</p> <p>De productdossiers dienen te worden aangepast teneinde bovenstaande discrepanties worden opgelost.</p>	
<p></p>		

**17 Samenvatting en conclusie:**

Het inspectieteam concludeert dat Pharmaline B.V., Munsterstraat 4, 7575 ED Oldenzaal, ten aanzien van de doorgeleverde bereidingen dexamfetaminesulfaat tablet 1, mg en 2,5 mg tablet met ZI nummer 16152379, 16253558 en 16253566 alsmede dexamfetaminesulfaat drank met ZI nummer 15993434 wat betreft de geïnspecteerde onderdelen, zoals vermeld onder punt 12 en nader uitgewerkt onder punt 13:

<input type="checkbox"/>	voldoet aan de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.
<input checked="" type="checkbox"/>	niet voldoet aan de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.

De inspectie benadrukt dat bovenstaande conclusie uitsluitend van toepassing is op de geïnspecteerde onderdelen en dat hier derhalve geen conclusies aan kunnen worden verbonden ten aanzien van de niet geïnspecteerde onderdelen.

Het niet voldoen aan de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' vormt een overtreding van artikel 18 en artikel 40 van de Geneesmiddelenwet, waarvoor een maatregel wordt opgelegd.

**Handtekening:**

**Datum:** 8 maart 2019

**Naam:** ...

...

**Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd**

**Handtekening:**

**Datum:** 8 maart 2019

**Naam:** ...

...

**Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd**