

DAC-NRF-Herstellungsvorschriften – Rifampicin-Suspensionen zum Einnehmen

Eschborn, 30. Juli 2014

Anlässlich eines Defektes bei einem Fertigarzneimittel sind drei Herstellungsvorschriften auf Plausibilität und Praktikabilität untersucht worden:

- **Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 (DAC/NRF-Vorschrift)**
zur zweitägigen Meningitis-Prophylaxe für Säuglingen ab etwa 3 Monate, Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene mit Problemen bei der Tabletteneinnahme
- **Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 mit Konservierung (DAC/NRF-Vorschrift)**
zur Therapie der Tuberkulose für Säuglinge, Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene mit Problemen bei der Tabletteneinnahme
- **Isotonische Rifampicin-Suspension 20 mg/ml pH 5 für Säuglinge (DAC/NRF-Vorschrift)**
zur zweitägigen Meningitis-Prophylaxe für Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge in den ersten Lebensmonaten

Vorbemerkungen

Nähere Angaben zu den Hintergründen, den galenischen Eigenschaften der Fertigarzneimittel, Alternativen für Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene durch die Einnahme ggf. in Wasser erweichter, halbiertes und gestückelter Rifampicin-Filmtabletten, zum Arbeitsschutz sowie weitere Herstellungsvorschriften, auch aus Rifampicin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, sind den „DAC/NRF-Rezepturhinweisen“ über Rifampicin im Kennwort-geschützten Bereich des Internetauftrittes zu entnehmen (www.dac-nrf.de).

Die Herstellung geht von handelsüblichen Rifampicin-Filmtabletten 600 mg aus, aber auch die Stärken zu 150 mg, 300 mg oder 450 mg können verwendet werden.

Die Rifampicin-Konzentration der Suspensionen zum Einnehmen ist entsprechend dem defekten Fertigarzneimittel einheitlich 20 mg/ml. Die wichtigste Vorschrift ist „Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5“. Hauptbestandteile sind neben den Filmtabletten Wasser, Zuckersirup DAB und Citronensäure, ggf. Natriumbenzoat. Damit sind Zusammensetzung und Herstellungstechnik einfach und in jeder Apotheke leicht auszuführen.

Als kritische Punkte bei den Herstellungsvorschriften und der Anwendung können gelten:

- Bemessung der individuellen Abgabemenge mit ausreichendem Überschuss,
- Beschaffung und Verwendung geeigneter Behältnisse und Applikationshilfen, s. S. 5,
- Kaschierung des schlechten Wirkstoff-Geschmacks, z. B. durch gleichzeitige Einnahme zusammen mit Schokoladencreme, Pudding oder anderen geeigneten Speisen und Getränken.

Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 (DAC/NRF-Vorschrift)				
	100 ml		300 ml	
Eremfat Filmtabletten 600 mg	3,33 Stück		10 Stück	
	(entspr. etwa 3,78 g)		(entspr. etwa 11,34 g)	
Wasserfreie Citronensäure	0,04 g		0,12 g	
Gereinigtes Wasser	5,0 g		15,0 g	
Zuckersirup DAB	121,18 g		363,54 g	
Summe:	130,0 g		390,0 g	
Zubereitung:				
1. In einer Fantaschale aus Edelstahl werden die Tabletten im Wasser etwa 10 min lang eingeweicht.				
2. Der Ansatz wird unter mehrmaligem Abschaben verrieben. <i>Es muss eine gleichmäßige, halbfeste, rot-opake Masse vorliegen.</i>				
3. Der Ansatz wird mit Wasserfreier Citronensäure und in mehreren Portionen mit Zuckersirup verrührt. <i>Es muss eine gleichmäßige, rote, trübe Flüssigkeit vorliegen.</i>				
Abfüllung:				
<ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Überfüllung, damit die vorgesehenen vier Einzeldosen bestimmungsgemäß entnommen werden können • in Glasflasche mit Verschluss und Kolbenpipetten, die aufeinander abgestimmt sind und für das vorgesehene Volumen der Einzeldosis geeignet sind. 				
Kennzeichnung:				
<ul style="list-style-type: none"> • Pflichtangaben gemäß ApBetrO, hierunter: • Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 (DAC/NRF-Vorschrift) • ... ml • Eremfat Filmtabletten 600 mg ... Stück, Wasserfreie Citronensäure, Saccharose, Gereinigtes Wasser • Vor Gebrauch schütteln • 2 Tage lang 2x täglich ... ml einnehmen • Geschmack mit Speise oder Getränk überdecken • Applikator nach der Anwendung mit Wasser abspülen • Hergestellt am: ... • Verwendbar bis: ... 				
Mit Auslassungszeichen markierte Stellen sind individuell zu ergänzen. Es wird empfohlen, eine Kopie mit Gliederungspunkt 6 der Gebrauchsinformation der Eremfat Filmtabletten 600 mg beizufügen.				
Haltbarkeit:				
Suspension zeigt Flotation fester Bestandteile (leicht zu redispergieren). Laufzeit und Aufbrauchsfrist festgelegt auf 1 Woche (Raumtemperatur oder Kühlschrank).				

Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 mit Konservierung (DAC/NRF-Vorschrift)				
	100 ml		300 ml	
Eremfat Filmtabletten 600 mg	3,33	Stück	10	Stück
	(entspr. etwa 3,78 g)		(entspr. etwa 11,34 g)	
Natriumbenzoat	0,12	g	0,36	g
Wasserfreie Citronensäure	0,05	g	0,15	g
Gereinigtes Wasser	5,0	g	15,0	g
Zuckersirup DAB	121,05	g	363,15	g
Summe:	130,0	g	390,0	g
Zubereitung:				
1. In einer Fantaschale aus Edelstahl werden die Tabletten im Wasser etwa 10 min lang eingeweicht.				
2. Der Ansatz wird unter mehrmaligem Abschaben verrieben. <i>Es muss eine gleichmäßige, halbfeste, rot-opake Masse vorliegen.</i>				
3. Der Ansatz wird mit Natriumbenzoat und in mehreren Portionen mit Zuckersirup verrührt. <i>Es muss eine gleichmäßige, rote, trübe Flüssigkeit vorliegen.</i>				
4. Der Ansatz wird mit Wasserfreier Citronensäure verrührt.				
Abfüllung:				
<ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Überfüllung, damit die vorgesehenen vier Einzeldosen bestimmungsgemäß entnommen werden können • in Glasflasche mit Verschluss und Kolbenpipetten, die aufeinander abgestimmt sind und für das vorgesehene Volumen der Einzeldosis geeignet sind. 				
Kennzeichnung:				
<ul style="list-style-type: none"> • Pflichtangaben gemäß ApBetrO, hierunter: • Rifampicin-Sirup 20 mg/ml pH 5 mit Konservierung (DAC/NRF-Vorschrift) • ... ml • Eremfat Filmtabletten 600 mg ... Stück, Natriumbenzoat, Wasserfreie Citronensäure, Saccharose, Gereinigtes Wasser • Vor Gebrauch schütteln • 2 Tage lang 2x täglich ... ml einnehmen • Geschmack mit Speise oder Getränk überdecken • Applikator nach der Anwendung mit Wasser abspülen • Hergestellt am: ... • Verwendbar bis: ... 				
Mit Auslassungszeichen markierte Stellen sind individuell zu ergänzen. Es wird empfohlen, eine Kopie mit Gliederungspunkt 6 der Gebrauchsinformation der Eremfat Filmtabletten 600 mg beizufügen.				
Haltbarkeit:				
Suspension zeigt Flotation fester Bestandteile (leicht zu redispergieren). Laufzeit und Aufbrauchsfrist festgelegt auf 4 Wochen (Raumtemperatur oder Kühlschrank).				

Isotonische Rifampicin-Suspension 20 mg/ml pH 5 für Säuglinge (DAC/NRF-Vorschrift)				
	100 ml		300 ml	
Eremfat Filmtabletten 600 mg	3,33 Stück		10 Stück	
	(entspr. etwa 3,78 g)		(entspr. etwa 11,34 g)	
Wasserfreie Citronensäure	0,04 g		0,12 g	
Zuckersirup DAB	15,0 g		45,0 g	
Gereinigtes Wasser	85,58 g		256,74 g	
Summe:	104,4 g		313,2 g	
Zubereitung:				
1. In einer Fantaschale aus Edelstahl werden die Tabletten in einem Teil des Wassers etwa 10 min lang eingeweicht.				
2. Der Ansatz wird unter mehrmaligem Abschaben verrieben. <i>Es muss eine gleichmäßige, halbfeste, rot-opake Masse vorliegen.</i>				
3. Der Ansatz wird mit Wasserfreier Citronensäure, mit Zuckersirup und Wasser verrührt <i>Es muss eine gleichmäßige, rote, trübe Flüssigkeit vorliegen.</i>				
Abfüllung:				
<ul style="list-style-type: none"> ausreichende Überfüllung, damit die vorgesehenen vier Einzeldosen bestimmungsgemäß entnommen werden können in Glasflasche mit Verschluss und Kolbenpipetten, die aufeinander abgestimmt sind und für das vorgesehene Volumen der Einzeldosis geeignet sind. 				
Kennzeichnung:				
<ul style="list-style-type: none"> Pflichtangaben gemäß ApBetrO, hierunter: Isotonische Rifampicin-Suspension 20 mg/ml pH 5 für Säuglinge (DAC/NRF-Vorschrift) ... ml Eremfat Filmtabletten 600 mg ... Stück, Wasserfreie Citronensäure, Saccharose, Gereinigtes Wasser Vor Gebrauch schütteln 2 Tage lang 2× täglich ... ml einnehmen Geschmack mit Speise oder Getränk überdecken Applikator nach der Anwendung mit Wasser abspülen Hergestellt am: ... Verwendbar bis: ... 				
Mit Auslassungszeichen markierte Stellen sind individuell zu ergänzen. Es wird empfohlen eine Kopie mit Gliederungspunkt 6 der Gebrauchsinformation der Eremfat Filmtabletten 600 mg beizufügen.				
Haltbarkeit:				
Suspension zeigt Sedimentation fester Bestandteile (leicht zu redispergieren). Laufzeit und Verbrauchsfrist festgelegt auf 1 Woche (Raumtemperatur oder Kühlschrank).				

Packmittel und Applikationshilfen

Die Entnahme mittels Kolbenpipette erfolgt „kopfüber“ aus der Glasflasche. Dies erfordert auf die Flaschenmündung und auf die Kolbenpipette genau abgestimmte Verschlusssteile, siehe den DAC/NRF-Bezugsquellennachweis III.3. Für große Einzeldosen ab etwa 10 ml kommen auch Dosierbecher infrage.

Kolbenpipetten mit Konusspitze – Flaschenmündung und Verschlusszubehör

Kolbenpipetten mit Konusspitze haben eine nicht Luer-kompatible Konusspitze (nicht mit Kanülen kompatibel). Für flüssige Rifampicin-Zubereitungen eignen sich sowohl die dreiteiligen (mit Elastomerdichtungen) als auch die bei 1-ml-Kolbenpipetten erhältlichen zweiteiligen Ausführungen.

Unter Berücksichtigung, dass eine Einzeldosis auch mithilfe mehrerer Füllungen abgeteilt werden kann, lassen sich mit den fein graduierten und leicht erhältlichen 1-ml-Kolbenpipetten nicht nur Frühgeborene und Neugeborene, sondern auch Säuglinge bis etwa 3 Monate versorgen (Einzeldosis etwa 0,5–3 ml Suspension). Für Säuglinge ab 1 Monat und Kleinkinder (Einzeldosis etwa 1,5–10 ml Suspension) eignen sich die leicht erhältlichen 5-ml-Kolbenpipetten mit Konusspitze, ggf. unter Berücksichtigung der Mehrfachbefüllung. Für Schulkinder (Einzeldosis etwa 10–30 ml Suspension) sowie Jugendliche und Erwachsene mit Problemen bei der Tabletteneinnahme stehen größere Kolbenpipetten mit Konusspitze zur Verfügung.

Kolbenpipetten mit Konusspitze benötigen entweder einen Steckeinsatz für die Flaschenmündung nebst Schraubkappe oder eine Verschlusskappe mit integriertem Innenkonus. Steckeinsätze sind jeweils für die üblichen Glasflaschen-Mündungen GL 18, GL 28 und PP 28 erhältlich, sie passen aber ausschließlich für den jeweiligen Gewindeflaschentyp. Verschlusskappen mit integriertem Innenkonus sind für GL-18-Gewindeflaschen erhältlich.

Kolbenpipetten ohne Konusspitze mit Zubehör

Kolbenpipetten ohne Konusspitze sind zweiteilig (ohne Elastomerdichtungen). Erhältlich sind sie in der Größe 5 ml mit 0,5-ml-Graduierung und 1-ml-Skalenkennzeichnung. Damit lässt sich der Dosisbereich für Säuglinge ab etwa 2 Monaten, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahren (Einzeldosis etwa 2–10 ml Suspension) abdecken.

Kolbenpipetten ohne Konusspitze sind zusammen mit Steckeinsätzen jeweils für die beiden Glasflaschen-Mündungen GL 28 und PP 28 erhältlich, sie passen aber ausschließlich für den jeweiligen Gewindeflaschentyp.

Applikatorenalternativen neben Kolbenpipetten

Für Schulkinder (Einzeldosis etwa 10–30 ml Suspension) sowie Jugendliche und Erwachsene mit Schluckbeschwerden für Tabletten (Einzeldosis 30 ml Suspension) kommen vor allem Dosierbecher infrage.

Zur Not lassen sich Einzeldosen flüssiger Rifampicin-Zubereitung auch mit den eigentlich für Injektionszwecke bestimmten Einmalspritzen mit Luer-Slip-Konusspitze aus einem als Mehrdosenbehältnis verwendeten Weithalsglas aufziehen und abmessen. In diesem Falle ist in der Kennzeichnung der Zusatz anzubringen: „Nicht zur Injektion – Lebensgefahr!“