



“Towards a framework for development and implementation of pediatric oral liquids; amlodipine and lorazepam as proof of concept”

Lidwien Hanff

Ziekenhuisapotheker Erasmus MC-Sophia

Namens de projectgroep

Disclosure

Potentiele belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	nvt
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere financiële vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie	nvt nvt Nvt nvt

Aanleiding

*Grootte, dosering, inname,
hulpstoffen, smaak, bio-
equivalentie ..*



Met name probleem rondom orale toediening



30% van orale dranken eigen bereiding, niet formeel geregistreerd of zelfs gestandariseerd

Opzet

“Towards a framework for development and implementation of pediatric oral liquids; amlodipine and lorazepam as proof of concept”

- Farmaceutische ontwikkeling 2 dranken
- Vrijwilligersstudie bioequivalentie
- Onderzoek in doelgroep
- Implementatie

Waarom deze dranken?

LORAZEPAM:

Oraal bij weaning van sedativa



IPA

Werkzame stof:

LORAZEPAM

Hulpstoffen:

BENZYLALCOHOL (E 1519) 21
mg/ml
MACROGOL 400
PROPYLEENGLYCOL (E 1520)
823 mg/ml

AMLODIPINE:

Oraal bij hypertensie



0,1 - 0,3 mg/kg/dag
in 1 - 2 doses

➤ Dosis
➤ Inname

Farmaceutische ontwikkeling

- Samenwerking formuleringsapothekers en laboratoriumapothekers
 - Verkrijgbaarheid grondstoffen van farmaceutische kwaliteit
 - Keuze hulpstoffen in relatie tot pediatrisch gebruik
 - Ontwikkelen analysetechnieken
 - Smaaktesten

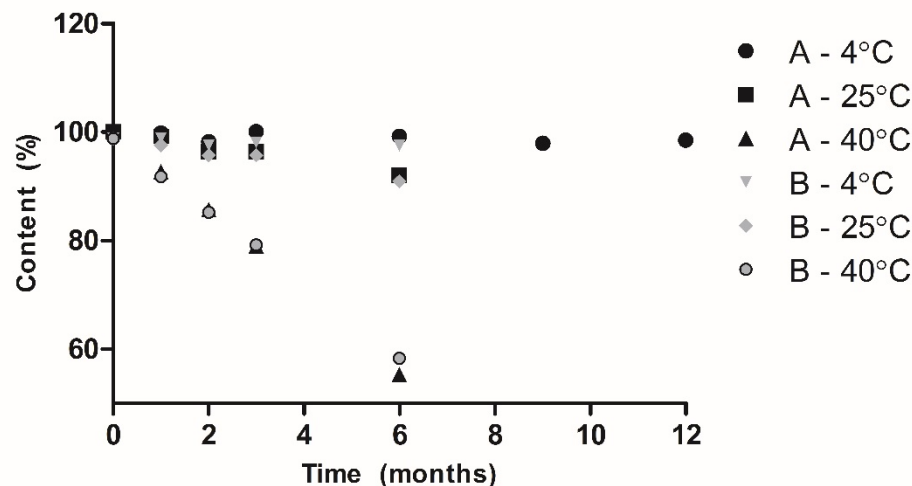
Voor vetoplosbare geneesmiddelen (i.c. lorazepam) meer algemene oplossing gezocht; emulsie/ cyclodextrines/ organische oplosmiddelen



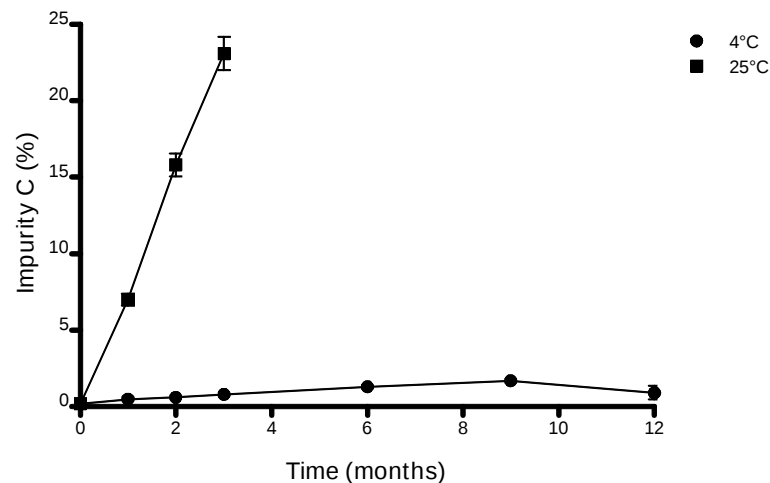
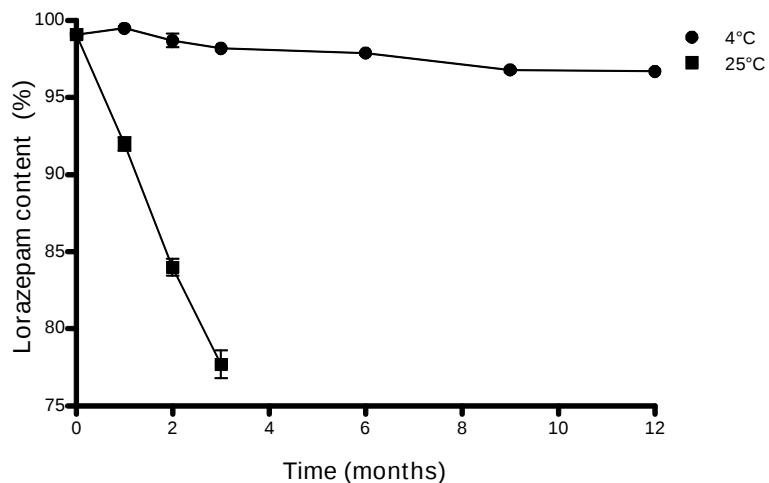
rijksuniversiteit
groningen

Resultaten

Stabiliteit testformuleringen
amlodipine drank bij
verschillende temperaturen



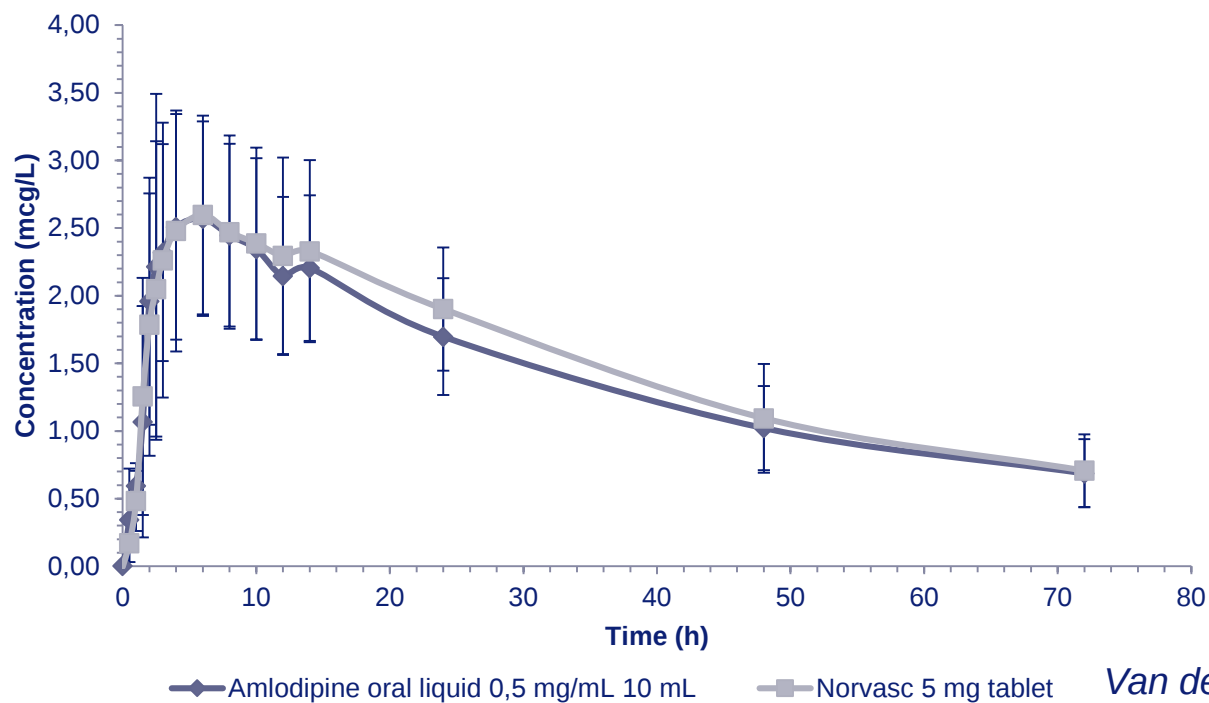
Stabiliteit lorazepam drank bij
verschillende temperaturen



Vrijwilligersstudie

Amlodipine liquid vs tablet; pK

- GCP compliant ...
- Werving geen probleem



Van der Vossen et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jan;54(1):65-72.

Pediatrische studies

1. Amlodipine liquid for treatment of hypertension in children

Populatie: hypertensie bij nierinsufficiëntie (6mnd-12jaar)

ErasmusMC, LUMC, UMCN

Objective: characterize the pharmacokinetic properties of amlodipine using the newly developed amlodipine oral solution

Secondary objective: to study the efficacy, safety and patient acceptability

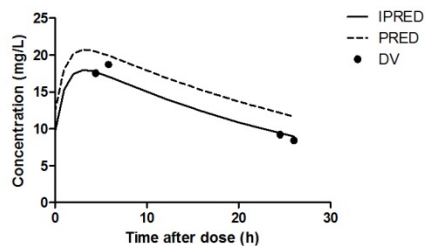
Methode:

Uitgangstensie en uitgangsspiegel / studiemedicatie gedurende 1 maand

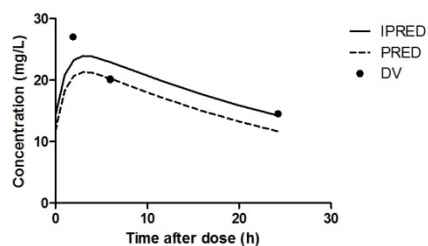
Tensie en spiegels

Amlodipine bij kinderen

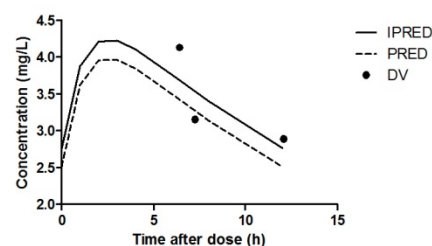
Male, 29 kg, 1dd 5mg



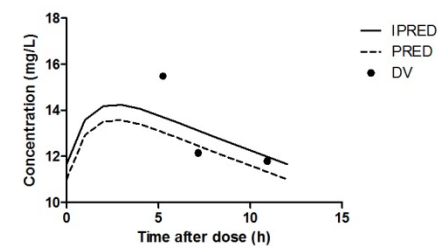
Male, 23 kg, 1dd 5 mg



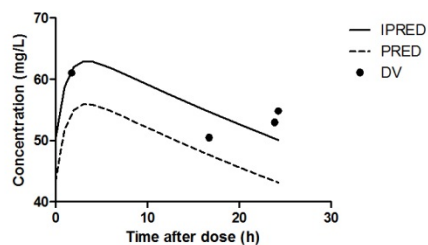
Male, 7.8 kg, 2dd 0.5 mg



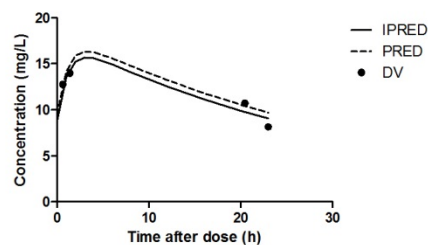
Female, 14 kg, 2dd 1.2 mg



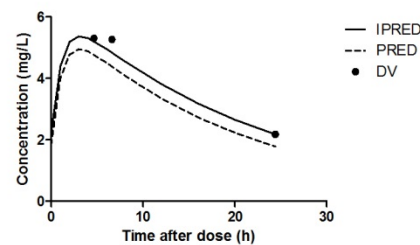
Male, 103 kg, 1dd 15 mg



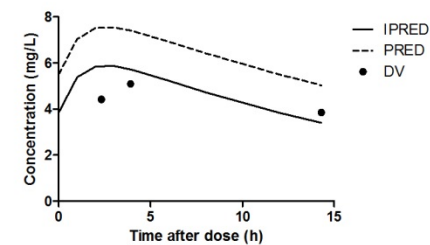
Female, 12 kg, 1dd 2.5 mg



Male, 9.2 kg, 1dd 1 mg



Male, 15 kg, 2dd 1 mg



Bloeddrukmetingen

- Compare the mean casual or 24-h ambulatory systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure between the new formulation and their pre-study amlodipine treatment

Voorbeeld: Jongen, 8 jaar

	Successful measurements (n)	Mean (SD) SBP	Mean (SD) DBP	Mean (SD) HF
Tablet	27 (67%)	131 (27,2)	68 (12,5)	98 (14,3)
Drank	8 (13%)	112 (26,4)	73 (16)	96 (14,5)

Lorazepam for weaning

2. Lorazepam for weaning sedativa

Populatie: Patiënten (leeftijd 2 weken-12 jr) op de kinderIC van Erasmus Sophia die in aanmerking komen voor weaning van sedativa

Objective: characterize the pharmacokinetic parameters (bioavailability, absorption rate, volume of distribution and clearance) of the lorazepam oral liquid, and explore the influence of covariates (such as age, weight, UGT2B15 polymorfism).

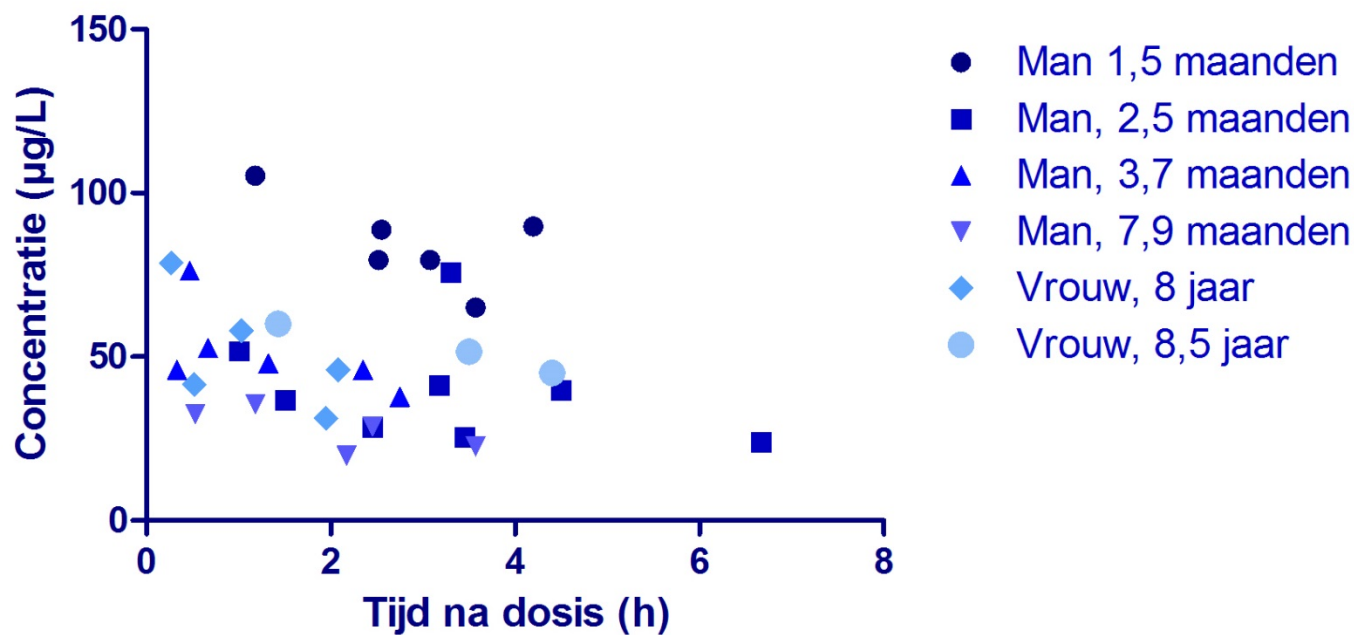
Secondary objective: occurrence of withdrawal, over- and undersedation, acceptability, safety

Methode:

iv – po toediening van lorazepam, comfort en sos scores.

Lorazepam, eerste resultaten

Plasmaconcentratie vs. tijd na gecorrigeerde dosis van 0,05 mg/kg



Conclusies

- Het is mogelijk een stabiele amlodipine- en lorazepamdrank te ontwikkelen als apotheekbereiding voor toepassing bij kinderen.
- De amlodipine drank is bio-equivalent aan de amlodipinetabletten in volwassenen, gezonde vrijwilligers.
- Toepassing van de amlodipinedrank als antihypertensivum in kinderen leidt tot adequate bloeddrukcontrole en goede bloedspiegels, zonder bijwerkingen. De drank wordt door de kinderen goed geaccepteerd. (preliminary results)
- Toepassing van lorazepam drank als hulpmiddel bij weaning bij kinderen na langdurig iv benzodiazepine gebruik, is mogelijk, resulterend in therapeutische spiegels (preliminary results)

.

Implementatie: FNA

https://kennisbank.knmp.nl/article/Formularium_der_Nederlandse_Apothekers/HEP/PR161102.html

KNMP Kennisbank

Home > Bereiding > Formularium der Nederlandse Apothekers > Dranken > Amlodipinedrank 0,5 mg/ml (als besilaat)

Inhoud Amlodipinedrank 0,5 mg/ml (als besilaat)

- Naamgeving
- Datum
- Declaratie
- Receptuur
- Bescherming product
- Bereiding
- Verpakking
- Bewaring
- Etikettering
- Bijsluiter
- Kwaliteitsseisen
- Licentiehouder
- Commentaar
- Datum
- Receptuur
- Concentratie
- Conservering
- Smaak
- Bereiding
- Verpakking
- Bewaring
- Kwaliteitsseisen
- Dankbetuiging
- Literatuur

Zie ook het [Commentaar](#) en de therapeutische informatie [Amlodipine](#).

Naamgeving

Mixtura amlodipini 0,5 mg/ml
Amlodipinedrank 0,5 mg/ml (als besilaat)
Amlodipinedrank 0,5 mg/ml

Datum

November 2016 (in FNA sinds 2016)

Declaratie

Werkzaam bestanddeel: 0,69 mg amlodipinebesilaat per ml
Farmaceutische vorm: drank
Hulpstoffen: methylparahydroxybenzoaat, propyleenglycol, saccharose, gezuiverd water

Receptuur

Zie ook het [Commentaar](#).

Amlodipini besilas	69	mg	69	mg
Sirupus simplex FNA	32	g	-	
Saccharum cryst			20,16	g
Solutio methylparabeni 150 mg/ml FNA	304	mg	-	
Methylis parahydroxybenzoas	-		75	mg
Propyleenglycolum	-		261	mg
Aqua purificata	75,14	g	86,95	g
	107,5	g (= 100 ml)	107,5	g (= 100 ml)

Bescherming product

Geen bijzondere maatregelen.

© KNMP Kennisbank versie 2.3.1.10

Hom

*En in kinderformularium, en op apotheek.nl,
en misschien in Eur pediatrisch formularium?*

Implementatie

“Een samenwerking van pediatrische ziekenhuisapothekers, kinderartsen en formuleringsapothekers, zoals tot stand gebracht in dit project, leidt tot inzicht in behoeftes aan toedieningsvormen in de pediatrische klinische praktijk en resulteert in beschikbaarheid van geschikte en farmaceutische gevalideerde toedieningsvormen, die in de doelgroep getest zijn.”

Aandachtspunten: behoud kennis, inbedding

Leerpunten

- Klinische studies kosten veel tijd en zijn kostbaar
- Thuis worden metingen als grotere belasting ervaren dan tijdens opname
- Bloeddrukmeting meer belastend dan bloedafname
- Bridging tussen farmaceutische ontwikkeling en in vivo studies

Met dank aan

- ZonMw



- Apotheek Erasmus (A. van der Vossen, I. van der Velde, Dr. B.C.P. Koch, Dr. B. de Winter, Dr. A. Vermes, Prof. Dr. A.G. Vulto)
- Laboratorium der Nederlandse Apothekers (O.S.N.M. Smeets, D.J. Postma)
- Onderzoekers amlodipine studie (Dr.K.Cransberg, Dr.R.W.G. van Rooij, Dr. M. F.Schreuder)
- Onderzoekers lorazepam studie (Prof dr S.N. de Wildt, Prof dr D. Tibboel, Dr. W.G.Ista)