

KNMP-RICHTLIJN BEREIDEN

GEAUTORISEERD 26 MEI 2016



KNMP - RICHTLIJN BEREIDEN

KERNAANBEVELINGEN

FARMACEUTISCHE ZORG MET APOTHEEKBEREIDINGEN

- Ga bij een voorschrift voor een apotheekbereiding eerst na of in de zorgvraag kan worden voorzien met een geregistreerd handelspreparaat (KNMP richtlijn Ter hand stellen)
- Ga na, wanneer er geen geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is, of apotheekbereiding uitkomst kan bieden. Beoordeel daarbij de sterkte, de farmaceutische vorm en de meerwaarde voor de patiënt (zie 2.1)
- Voer een risico-baten afweging uit van de gevolgen voor de patiënt bij een behandeling met een geneesmiddel dat vergeleken met handelspreparaten een minder goed onderbouwde farmacotherapeutische en technische ontwerp kwaliteit bezit, tegen de gevolgen van het ontbreken van een farmacotherapeutische behandeling vanwege de niet-beschikbaarheid van een geneesmiddel (zie 2.2)
- Beoordeel of een goed farmacotherapeutisch ontwerp kan worden gerealiseerd (zie 2.2.2 en 2.2.3)
- Beoordeel of een goed technisch ontwerp kan worden gerealiseerd (zie 2.2.4 t/m 2.2.6)
- Leg de beslissing om al of niet te bereiden en de overwegingen die daartoe geleid hebben vast.
- Zorg dat bij een besluit tot bereiden de praktijkvoering zodanig is, dat een geneesmiddel van deugdelijke kwaliteit tot stand komt (zie 2.3)

PRAKTIJKVOERING

- Richt het kwaliteitssysteem zodanig in dat apotheekbereidingen kunnen worden geproduceerd met een goed technisch ontwerp qua samenstelling en bereidingswijze (zie 3.1)
- Zorg voor bekwaam, geschoold personeel (zie 3.2)
- Zorg voor voorzieningen waarmee de bereiding hygiënisch en veilig kan plaatsvinden, zoals geschikte ruimten en utensiliën. (zie 3.3)
- Zorg dat de bereidingswerkzaamheden helder en duidelijk zijn gedocumenteerd (zie 3.4)
- Zorg voor controle, monitoring en evaluatie van de kwaliteit van de bereide geneesmiddelen, om te zorgen dat deze van goede kwaliteit zijn en blijven (zie 3.6 en 3.9)

1	Inleiding	5
1.1	Reikwijdte	5
1.2	Aanleiding voor bereiden	5
1.3	Bereiden	5
1.4	Kengetallen van apotheekbereiding	5
2	Farmaceutische zorg met apotheekbereidingen	6
2.1	Aannemen	6
2.2	Beoordelen	7
2.3	Afhandelen	8
3	Praktijkvoering	9
3.1	Kwaliteitsmanagement	9
3.2	Personeel	10
3.3	Ruimten en apparatuur	11
3.4	Documentatie	13
3.5	Bereiding	14
3.6	Kwaliteitsbewaking	16
3.7	Uitbesteding van werkzaamheden	17
3.8	Klachtenbehandeling en terugroepen van producten	18
3.9	Toetsing	18
4	Aan bereiden gerelateerde richtlijnen	19
5.	Totstandkoming	20
6.	Noten	21
7.	Referenties	34
7.1	Toetsing	34
7.2	Implementatie	35

1 INLEIDING

1.1 REIKWIJDTE

In de KNMP-richtlijn Bereiden worden aanbevelingen gegeven voor het bereiden van geneesmiddelen door de openbaar apotheker¹ ten behoeve van terhandstelling aan zijn eigen patiënten. De richtlijn Bereiden is daarmee een concrete uitwerking van de KNMP-richtlijn Ter hand stellen. Het bereiden van een geneesmiddel is een bijzondere vorm van farmaceutische zorg, die de apotheker verleent aan patiënten bij wie een farmacotherapeutische behandeling nodig is, terwijl een passend geregistreerd handelspreparaat niet beschikbaar is [1]. Om deze patiënten toch te kunnen behandelen verleent de apotheker goede zorg door het ter hand stellen van een apotheekbereiding. Hierbij draagt hij zorg voor de farmacotherapeutische werkzaamheid, de veiligheid en de technische kwaliteit van het door hem bereide farmaceutische product [2]. In de richtlijn Bereiden staan aanbevelingen voor het bereiden van geneesmiddelen uit de (farmaceutische) grondstoffen en/of het aanpassen van handelspreparaten [3]. Handelingen die nodig zijn voor het voor toediening gereed maken van geneesmiddelen (VTGM) vallen buiten het bestek van deze richtlijn. VTGM komt in iedere apotheek voor, en aanbevelingen daarover staan in de KNMP-richtlijn Ter hand stellen. In de praktijk voeren veel openbare apothekers een beleid om wel de farmacotherapeutische werkzaamheid en veiligheid van een apotheekbereiding te beoordelen, maar het technisch ontwerp en daarmee de feitelijke bereiding (deels) uit te besteden. Het bereiden voor doorlevering aan andere apotheken valt buiten het bestek van deze Richtlijn. Voor deze collegiaal doorleverende apotheken gelden de voorwaarden die de overheid stelt, waaronder het voldoen aan de EU-GMP [4].

De KNMP-richtlijn bereiden is een geheel herziene en geactualiseerde versie van de “Richtlijn Bereiden uit grondstoffen en aanpassen van handelspreparaten” uit april 2008. De Richtlijn is opgesteld met goede farmaceutische zorg voor ogen en sluit aan bij bestaande richtlijnen en normen voor de openbaar apotheker. [5].

1.2 AANLEIDING VOOR BEREIDEN

Wanneer behandeling met een geregistreerd handelspreparaat niet of niet goed mogelijk is, kan apotheekbereiding een manier zijn om te voorzien in de farmacotherapeutische zorgvraag van de patiënt. De apotheker is de enige zorgverlener die in deze zorg op maat mag en kan voorzien. De zorg die hij verleent ligt verankerd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en in de Geneesmiddelenwet [6]. Om apotheekbereiding mogelijk te maken is de apotheker vrijgesteld van de verplichting om in het bezit te zijn van een fabrikantenvergunning en een handelsvergunning.

1.3 BEREIDEN

De apotheker levert met een apotheekbereiding zorg als onderdeel van een farmacotherapeutische behandeling voor een individuele patiënt. Hij gaat na of de farmacotherapeutische werkzaamheid en veiligheid, maar ook de technische kwaliteit van de apotheekbereiding een acceptabele kwaliteit hebben. Hierbij weegt de apotheker af wat de gevolgen voor de patiënt zijn wanneer hij het geneesmiddel niet zou afleveren en ter hand stellen, en overlegt hierover zo nodig met de voorschrijver en de patiënt. Beschikbaarheid van het middel kan belangrijker zijn dan de hoogst haalbare onderbouwing van de farmacotherapie en de technische kwaliteit van het farmaceutische product. De bereiding van geneesmiddelen vindt meestal rechtstreeks plaats vanuit de (farmaceutische) grondstoffen, maar kan ook plaatsvinden door het aanpassen van een handelspreparaat. In dat laatste geval dient het handelspreparaat als bron van de benodigde werkzame stof. Een apotheekbereiding kan bestemd zijn voor de zorgvraag van één afzonderlijke patiënt (individuele bereiding), maar de apotheker kan ook besluiten een apotheekbereiding op voorraad te houden (voorraadbereiding). Dit gebeurt wanneer de zorgvraag frequenter voorkomt en of geldt voor meer dan één patiënt [7]. De apotheker zorgt er in beide gevallen voor dat de kwaliteit van het farmaceutisch ontwerp en de productie aan de gestelde eisen voldoet [8].

1.4 KENGETALLEN VAN APOTHEEKBEREIDING

Door de Nederlandse openbare apothekers werden in 2013 ongeveer 217 miljoen voorschriften ter hand gesteld die binnen het wettelijk verzekerde basispakket vallen. Het aandeel apotheekbereidingen hierin bedroeg 2,4%, ongeveer 5 miljoen. Of deze bereidingen in de ter hand stellende apotheek zijn bereid of zijn verkregen vanuit collegiaal leverende bereidingsapotheken is onbekend [9]. Over de omvang van het aanpassen van handelspreparaten zijn geen cijfers beschikbaar. GDV minder adequate kennis over hun medicatie hebben dan gebruikers van reguliere verpakkingen, maar dit had geen invloed op de therapietrouw [4].

1. In deze richtlijn wordt met apotheker, openbaar apotheker bedoeld. De gevestigd apotheker is eindverantwoordelijk voor de geleverde zorg. Een aantal in deze richtlijn beschreven handelingen is in de apotheekorganisatie gedelegeerd aan apothekers, apothekersassistenten en andere apotheekmedewerkers.

2.1 AANNEMEN

Wanneer de apotheker bij het aannemen van een recept constateert dat hij niet in staat is de zorgvraag van de patiënt te beantwoorden door het ter hand stellen van een geregistreerd handelspreparaat, dan gaat hij na of farmaceutische of therapeutische substitutie mogelijk is [10] en zo nee, of import mogelijk is. Zie KNMP-richtlijn Ter hand stellen. Leidt dit niet tot een bevredigend antwoord op de zorgvraag, dan gaat hij na of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door een apotheekbereiding. Hij overlegt hierover zo nodig met de voorschrijver en de patiënt. Een zorgvraag die aanleiding is om het geneesmiddel in de apotheek te bereiden kan verschillende oorzaken hebben:

2.1.1 Handelspreparaat niet beschikbaar

Wanneer de apotheker constateert dat het geneesmiddel niet als geregistreerd handelspreparaat verkrijgbaar is en de mogelijkheden voor substitutie of import geen alternatief bieden, gaat hij na of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door het te bereiden.

2.1.2 Handelspreparaat niet in juiste sterkte

Wanneer de apotheker constateert dat het geneesmiddel wel als geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is, maar niet in de juiste sterkte gaat hij na of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door het te bereiden [11]. Bereiding kan plaats vinden vanuit de grondstoffen, of door het beschikbare handelspreparaat zodanig te bewerken en aan te passen dat de voorgeschreven sterkte wordt verkregen. Deze situatie doet zich voor wanneer de zorg voor de patiënt een geneesmiddel met een sterkte vereist die afwijkt van de sterkte in de standaardtherapie, zoals bijvoorbeeld bij kinderen, bij patiënten met een vertraagd metabolisme, bij een afwijkende nierfunctie of bij patiënten die in het kader van hun behandeling een opbouw- of afbouwschema moeten volgen.

2.1.3 Handelspreparaat niet in juiste farmaceutische vorm

Wanneer de apotheker constateert dat het geneesmiddel wel als geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is, maar niet in de gewenste farmaceutische vorm, gaat hij de geschiktheid van de toedieningsvorm na in relatie tot de individuele zorgbehoefte van de patiënt, die bijvoorbeeld wordt bepaald door:

- beperkingen m.b.t. de coördinatie (jonge kinderen; patiënten met neurologische aandoeningen)
- beperkingen m.b.t. de motorische vaardigheden (slikklachten; reumapatiënten)
- visuele en auditieve beperkingen
- beperkingen m.b.t. psychische vaardigheden
- bijzondere omstandigheden, zoals de aanwezigheid van een voedingssonde. Indien de zorg voor de patiënt een toedieningsvorm vereist die afwijkt van de farmaceutische vorm van het beschikbare handelspreparaat, gaat hij na of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door het te bereiden vanuit de grondstoffen, of door het beschikbare handelspreparaat zodanig te bewerken en aan te passen dat het op de gewenste wijze kan worden toegediend.

2.1.4 Apotheekbereiding heeft meerwaarde boven handelspreparaat

Wanneer de apotheker constateert dat een apotheekbereiding meerwaarde heeft, ondanks dat het geneesmiddel wel als geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is, gaat hij na of het geneesmiddel beschikbaar gemaakt kan worden door het te bereiden vanuit de grondstoffen, of door het beschikbare handelspreparaat zodanig te bewerken en aan te passen dat het op de gewenste wijze kan worden toegediend. Hiervan is bijvoorbeeld sprake als de gebruiksvriendelijkheid of het gebruiksgemak wordt verbeterd, de veiligheid van het zorgproces toeneemt of wanneer vanuit het oogpunt van arbeidsomstandigheden het gezondheidsrisico voor de zorgverlener kan worden beperkt [12].

2.2 BEOORDELEN

De beslissing om over te gaan tot bereiding van een geneesmiddel wordt voorafgegaan door een risico-baten afweging. Daarbij gaat de apotheker na of de bereiding meerwaarde heeft voor de patiënt. Hij gaat pas over tot bereiden van het geneesmiddel als de risicoafweging uitvalt in het voordeel van de apotheekbereiding, vergeleken met de standaardtherapie of met het in het geheel niet geven van medicatie. Van bereidingen die regionaal of landelijk gestandaardiseerd zijn [13] is veel informatie reeds beschikbaar, zodat hiervan gebruik kan worden gemaakt. Bij niet gestandaardiseerde bereidingen zal de beoordeling op dat moment moeten plaatsvinden.

Bij zijn inschatting weegt de apotheker het risico af dat de patiënt loopt bij niet-beschikbaarheid van het geneesmiddel tegen het risico van een minder goed onderbouwde farmacotherapie (biofarmacie, werkzaamheid en veiligheid) en een minder goed onderzocht technisch ontwerp (samenstelling, bereidingsproces en veiligheid van de bereider). De vereiste mate van onderbouwing van deze onderdelen hangt samen met de schaal waarop de bereiding van het geneesmiddel plaatsvindt en het afbreukrisico dat dit met zich meebrengt. Omdat de beslissing om wel of niet over te gaan tot bereiden vaak binnen korte tijd en met beperkte middelen moet worden genomen, besteedt de apotheker de meeste aandacht aan dat aspect dat de meeste invloed heeft op de kwaliteit van de apotheekbereiding. De beslissing en de overwegingen die daartoe geleid hebben legt hij vast. In de beoordeling betreft hij de volgende onderdelen:

2.2.1 Schaalgrootte

De apotheker houdt bij zijn beoordeling rekening met de schaal waarop de bereiding plaats zal vinden. De schaalgrootte is bepalend voor de mate van onderbouwing van farmacotherapeutisch en technisch ontwerp, en daarmee voor zijn keuze om te bereiden volgens een gestandaardiseerd voorschrift (gestandaardiseerde bereiding) of volgens een niet-gestandaardiseerd voorschrift (niet gestandaardiseerde bereiding). In beide situaties beoordeelt hij werkzaamheid, veiligheid en technisch ontwerp, maar bij een gestandaardiseerde bereiding heeft deze beoordeling uitvoeriger en reeds vooraf plaatsgehad [13].

2.2.2 Farmacotherapeutisch ontwerp: werkzaamheid

De apotheker beoordeelt de farmacotherapeutische werkzaamheid van de apotheekbereiding. Hij gaat niet alleen de onderbouwing van de farmacotherapie na, maar ook de biofarmaceutische rationaliteit, opdat van de apotheekbereiding een voldoende biologische beschikbaarheid mag worden verwacht [14].

2.2.3 Farmacotherapeutisch ontwerp: veiligheid

De apotheker beoordeelt de farmacotherapeutische veiligheid van de apotheekbereiding. Hij gaat daarbij na of het geneesmiddel veilig door de patiënt kan worden gebruikt. De apotheker beoordeelt hierbij niet alleen de bijwerkingen van de werkzame stof en de medicatiebewaking op bijvoorbeeld interacties en contra-indicaties, maar ook de risico's van (onoordeelkundig) gebruik, zoals het risico op over- of onderdosering, verwonding of brandgevaar. Daarnaast houdt hij rekening met de veiligheid van de toe te passen hulpstoffen

2.2.4 Technisch ontwerp: samenstelling

De apotheker stelt een ontwerp op voor de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de apotheekbereiding. Daarbij besluit hij of om te bereiden vanuit de farmaceutische grondstoffen of om een handelspreparaat te bewerken en aan te passen. De voorkeur gaat daarbij uit naar een gestandaardiseerde bereiding, omdat de ontwerp kwaliteit daarvan reeds landelijk of regionaal is beoordeeld of omdat hij de bereiding zelf heeft gestandaardiseerd binnen zijn eigen apotheek. Indien er geen gestandaardiseerde bereiding beschikbaar is, gaat de apotheker na of hij zelf een ontwerp voor de samenstelling kan opstellen om zo in de zorgvraag te voorzien met een niet-gestandaardiseerde bereiding. Als onderdeel van de beoordeling kiest de apotheker de te verwerken hulpstoffen, zoals conserveermiddelen, anti-oxidantia of smaakstoffen, en de verpakkingsmaterialen. Van het totaalontwerp schat hij in of de houdbaarheid toereikend zal zijn voor de duur van de farmacotherapeutische behandeling. Over noodzakelijke wijzigingen of aanpassingen van het voorschrift pleegt hij waar nodig overleg met voorschrijver en patiënt [15]. Wanneer een deugdelijke samenstelling niet mogelijk blijkt, gaat de apotheker na of aanpassing van het ontwerp mogelijk is. Een product met geringe stabiliteit kan met een korte houdbaarheidstermijn soms toch worden toegepast, of wellicht kan in overleg met voorschrijver en patiënt een andere (stabielere) toedieningsvorm worden gekozen.

2.2.5 Technisch ontwerp: bereidingsproces

In samenhang met de samenstelling stelt de apotheker een ontwerp op voor de bereidingswijze. Hij beoordeelt of bereiding in zijn apotheek uitvoerbaar is op basis van het opgestelde ontwerp voor de samenstelling. Hij gaat na of de grondstoffen verkrijgbaar zijn en of aan de overige randvoorwaarden voor de bereiding en de kwaliteit van het product kan worden voldaan. Zie hoofdstuk 3.

2.2.6 Technisch ontwerp: veiligheid bereider

De apotheker beoordeelt of het ontwerp van het bereidingsproces zodanig is, dat het voor de bereidingsmedewerkers uitvoerbaar is terwijl het arbo-risico beheersbaar blijft [16]. Wanneer de bereiding niet uitvoerbaar blijkt vanwege het ontbreken van de juiste randvoorwaarden, bijvoorbeeld wanneer de bereider onvoldoende ervaring heeft met de betreffende toedieningsvorm, wanneer de juiste bereidingsapparatuur ontbreekt of wanneer het gezondheidsrisico van de bereider onvoldoende beheersbaar is, gaat de apotheker na of hij de bereiding van het geneesmiddel kan uitbesteden bij een collega die wel over de vereiste voorzieningen beschikt

2.3 AFHANDELEN

De apotheker bereidt het geneesmiddel wanneer is vastgesteld dat apotheekbereiding meerwaarde heeft voor de patiënt, rationeel is qua biofarmaceutische en farmacotherapeutische eigenschappen en een goed technisch ontwerp kan worden gerealiseerd. De apotheker past een gevalideerd bereidingsvoorschrift toe of zorgt er voor dat althans de bereidingswijze is gevalideerd, leidend tot een geneesmiddel waarvan de kwaliteit aan de eisen voldoet. Zie hoofdstuk 3.

Wanneer bereiding niet mogelijk is, doordat de farmacotherapie (werkzaamheid en veiligheid) onvoldoende vaststaat of het technisch ontwerp (samenstelling, bereidingsproces en veiligheid van de bereider) ondeugdelijk is, dan stelt hij voorschrijver en patiënt ervan op de hoogte dat farmacotherapeutische behandeling met een apotheekbereiding niet mogelijk is. De apotheker bespreekt met de voorschrijver de mogelijkheden voor een farmacotherapeutisch alternatief.

3 PRAKTIJKVOERING

De apotheker staat er voor garant dat de patiënt verantwoorde farmaceutische zorg ontvangt in de vorm van een apotheekbereiding van goede kwaliteit. Hij zorgt er voor dat andere zorgverleners in de keten, zoals huisartsen, praktijkondersteuners en thuiszorgverpleegkundigen bekend zijn met de mogelijkheden die een apotheekbereiding kan bieden bij de behandeling van patiënten waarvoor geen geschikt handelspreparaat beschikbaar is. Intern beschrijft hij de werkzaamheden voor farmaceutische zorg met apotheekbereidingen in de procedures van het kwaliteitssysteem van de apotheek, om de kwaliteit van deze zorg te borgen. In hoofdstuk 3 zijn specifieke aanbevelingen voor het kwaliteitsmanagementsysteem opgenomen voor het bereiden van geneesmiddelen. Dit zijn aanbevelingen op het gebied van onder meer personeel, inrichting, apparatuur en bereidingsdocumentatie. Deze aanbevelingen vormen daarmee een integraal onderdeel van het kwaliteitsmanagementsysteem van de apotheek.

3.1 KWALITEITSMANAGEMENT

3.1.1 Kwaliteitszorg

De apotheker levert verantwoorde zorg. Om te garanderen dat patiënten die met een apotheekbereiding worden behandeld een deugdelijk preparaat ontvangen, zorgt hij er voor dat apotheekbereidingen een goed technisch ontwerp hebben en daardoor van goede, constante kwaliteit zijn [15]. Hij zorgt ervoor dat bereidingsproces traceerbaar is. Daartoe registreert hij de afwegingen die hij maakt en de beslissingen die op basis daarvan worden genomen. Gedurende het bereidingsproces legt hij uitkomsten van procedures en protocollen vast.

3.1.1.1 Samenstelling

De apotheker zorgt er voor dat apotheekbereidingen een deugdelijke samenstelling hebben, op basis bestanddelen van farmaceutische kwaliteit, afkomstig van betrouwbare leveranciers. Hij stemt samenstelling en toedieningsvorm van apotheekbereidingen af op het gebruik en de behoeftes van de patiënt.

3.1.1.2 Bereidingsproces

De bereiding van geneesmiddelen vindt plaats volgens een deugdelijke bereidingswijze. De in de apotheek gangbare bereidingswijzen worden gevalideerd, dat wil zeggen dat tests worden uitgevoerd en gegevens worden verzameld en beoordeeld om voldoende zekerheid te verkrijgen dat een werkwijze steeds het bedoelde resultaat zal opleveren [17].

3.1.1.3 Beoordeling en vrijgifte

De apotheker zorgt dat apotheekbereidingen alleen worden uitgegeven als zij volgens vastgestelde procedures zijn bereid, gecontroleerd en vrijgegeven [18]. Vrijgifte van apotheekbereidingen geschiedt voorafgaand aan de terhandstelling door een apotheker [19]. De apotheker beoordeelt de kwaliteit van de door hem bereide geneesmiddelen op basis van de bereidingsdocumentatie (inclusief in-proces controles) en van de onderzoeksresultaten van destructieve en/of niet-destructieve eindcontroles [20].

3.1.1.4 Opslag

De apotheker neemt maatregelen om te zorgen dat vrijgegeven apotheekbereidingen tot het moment van uitgifte zodanig worden opgeslagen, dat de kwaliteit ervan gedurende de bewaartermijn is gewaarborgd en er geen verwisseling of (kruis)contaminatie kan optreden.

3.1.2 Kwaliteitssysteem

Voor de apotheker die geneesmiddelen bereidt voor de eigen patiënten vormt het bereidingsproces een integraal onderdeel van het kwaliteitssysteem van de apotheek. Het kwaliteitssysteem beschrijft hoe de kwaliteitszorg rondom de apotheekbereiding is geregeld en wordt actueel gehouden. Het bereidingsproces is begrijpelijk beschreven, goed gedocumenteerd en geïmplementeerd. De apotheker zorgt er voor dat het kwaliteitshandboek zowel de randvoorwaarden voor de bereiding beschrijft als de bereiding zelf, inclusief het ontwerpen van een geneesmiddel, het bereidingsproces, de kwaliteitscontrole van uitgangsmaterialen en eindproducten en de nazorg [21].

3.1.2.1 Ontwerpen

De apotheker beschrijft in het kwaliteitshandboek hoe de beoordeling zoals bedoeld in 2.2 in de praktijk wordt uitgevoerd, om zo een continue kwaliteit van de door hem bereide geneesmiddelen te kunnen garanderen [15].

3.1.2.2 Beschrijving bereidingsprocessen

De apotheker beschrijft in het kwaliteitshandboek welke bereidingsprocessen in de apotheek plaatsvinden en welke farmaceutische vormen in de apotheek worden bereid [22]. Tevens beschrijft hij hoe deze processen zijn gevalideerd. Validatie geschiedt op basis van een risico-inschatting.

3.1.2.3 Beschrijving kwaliteitscontrole

De apotheker beschrijft in het kwaliteitshandboek hoe de kwaliteitscontrole van uitgangsmaterialen en apotheekbereidingen is geregeld.

3.1.2.4 Beschrijving documentatie

De apotheker beschrijft in het kwaliteitshandboek hoe de documentatie van de apotheekbereiding is ingedeeld, en hoe het documentatiesysteem wordt onderhouden.

3.1.2.5 Scheiding verantwoordelijkheden

De apotheker beschrijft in het kwaliteitshandboek wie verantwoordelijk is voor de uitvoering van de bereiding en wie voor de vrijgifte van uitgangsmaterialen en apotheekbereidingen. Deze verantwoordelijkheden liggen bij voorkeur niet bij dezelfde persoon. [23]. De gevestigd apotheker is eindverantwoordelijk voor de kwaliteitszorg rond de apotheekbereiding. Hij legt in het kwaliteitshandboek vast wie tijdens zijn afwezigheid deze verantwoordelijkheid draagt.

3.1.2.6 Bevoegdheid

De apotheker richt een systeem in om personeel in te werken en bevoegd te verklaren voor het uitvoeren van bereidingswerkzaamheden. Ook legt hij hierin vast hoe en met welke regelmaat de bevoegdheid (opnieuw) wordt vastgesteld (zie 3.2).

3.1.2.7 Klachtensysteem

De apotheker richt een klachten- en een recall systematiek in (zie 3.8)

3.2 PERSONEEL

3.2.1 Competente medewerkers

De apotheker bezit kennis en vaardigheden naar de stand van het vakgebied. Op het terrein van de apotheekbereiding beschikt hij over de kennis en kunde om het farmacotherapeutisch ontwerp van een apotheekbereiding te beoordelen en een deugdelijk technisch ontwerp op te stellen voor de samenstelling en het bereidingsproces, volgens de geldende normen en inzichten. Werkzaamheden op het gebied van bereiden kunnen gedelegeerd worden aan apothekersassistenten, farmaceutisch consultants en andere apotheekmedewerkers. De apotheker zorgt dat er voldoende bereidingstechnisch opgeleide medewerkers beschikbaar zijn om de bereidingstaken op een goed, constant kwaliteitsniveau te kunnen uitvoeren. De bereidingsmedewerkers zijn bekend met het kwaliteitssysteem en handelen daarnaar. Het correct bereiden van geneesmiddelen is niet alleen afhankelijk van de kennis, maar ook van de vaardigheden van de bereidingsmedewerkers. Deze medewerkers moeten daarom voldoende praktijkervaring bezitten en moeten die kunnen onderhouden.

3.2.1.1 Taken en bevoegdheden.

De gevestigd apotheker is eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van de geleverde zorg en daarmee voor de kwaliteit van de in de apotheek bereide geneesmiddelen. De specifieke taken, bevoegdheden en verantwoordelijkheden van bereidingsmedewerkers zijn helder gedefinieerd. De apotheker beoordeelt welke taken verantwoord kunnen worden overgedragen aan daartoe aangewezen medewerkers.

3.2.1.2 Kennis en ervaring

De bij de apotheekbereiding betrokken medewerkers bezitten bereidingstechnische kennis van de apotheekbereidingen die in de apotheek worden bereid. De apotheker zorgt dat zij worden ingewerkt en geschoold, opdat hun kennis op peil is. [24].

3.2.1.3 Naleving kwaliteitssysteem

De gevestigd apotheker is eindverantwoordelijk voor het naleven van het kwaliteitssysteem door de medewerkers. Hij zorgt dat de individuele verantwoordelijkheden van de bereidingsmedewerkers duidelijk zijn en worden begrepen.

3.2.2 Persoonlijke hygiëne

De apotheker zorgt dat bij de apotheekbereiding algemene en specifieke maatregelen ter bevordering van een goede hygiëne in acht worden genomen. Hij instrueert de bereidingsmedewerkers op dit gebied en stimuleert een algemene persoonlijke hygiëne.

3.2.2.1 Kennis

De bereidingsmedewerkers bezitten kennis op het gebied van hygiëne bij het bereiden van geneesmiddelen.

3.2.2.2 Instructies

Er zijn procedures over de persoonlijke hygiëne en de kleding van de bereidingsmedewerkers.

3.2.2.3 Microbiologie

Bereidingsmedewerkers die betrokken zijn bij de bereiding van steriele preparaten bezitten relevante kennis van microbiologie. Zij kennen de risico's van contaminatie wanneer er gehandeld wordt in strijd met de geldende procedures.

3.2.3 ARBO

De juridisch eigenaar van de apotheek zorgt dat bereidingsmedewerkers niet onnodig blootgesteld worden aan de risico's van farmaca waar zij mee omgaan. Hij instrueert zijn medewerkers op dit gebied en garandeert dat onder goede ARBO-omstandigheden kan worden gewerkt [25].

3.2.3.1. Beheersing blootstellingsrisico

De apotheker schat bij de bereidingswerkzaamheden de risico's van blootstelling aan gevaarlijke stoffen in en geeft de medewerkers aanwijzingen hoe deze risico's beheerst kunnen worden. [26]

3.2.3.2 Procedure risicobeheersing

Er zijn procedures over de beheersing van het risico van blootstelling aan gevaarlijke stoffen. De apotheker ziet er op toe dat deze door de bereidingsmedewerkers worden opgevolgd.

3.2.3.3 Risico's bij schoonmaak

De apotheker instrueert schoonmaakmedewerkers over de risico's van gevaarlijke stoffen waar zij tijdens het uitvoeren van schoonmaakwerkzaamheden mee in contact kunnen komen. Hij zorgt ervoor dat zij weten hoe zij risico's kunnen voorkomen en bij blootstelling moeten handelen. Schoonmaakmedewerkers worden aantoonbaar geschoold.

3.3 RUIMTEN EN APPARATUUR

3.3.1 Bereidingsruimten

De apotheker zorgt dat de ruimten waar de apotheekbereiding plaatsvindt geschikt zijn voor de beoogde werkzaamheden en geen risico's opleveren voor de kwaliteit van in die ruimten bereide geneesmiddelen.

3.3.1.1 Bestemming

De bereidingsruimten zijn gescheiden van de overige ruimten van de apotheek [27] en zijn exclusief bestemd voor de bereiding van geneesmiddelen.

3.3.1.2 Toegang

De toegang tot de bereidingsruimten is geregeld. De ruimten worden alleen betreden door de medewerker in verband met de uitvoering of de controle van bereidingswerkzaamheden of ten behoeve van schoonmaakof onderhoudswerkzaamheden.

3.3.1.3 Inrichting

De indeling van de bereidingsruimten beperkt het risico op verwisseling of (kruis)contaminatie. De ruimten zijn schoon, opgeruimd en goed verlicht. De indeling van de ruimten maakt een logische werkvolgorde mogelijk waarbij simultaan verlopende bereidingsprocessen en -werkzaamheden gescheiden van elkaar kunnen verlopen [27].

3.3.1.4 Onderhoud

De bereidingsruimten zijn opgeruimd, schoon en vrij van ongedierte. De ruimten zijn zo ingericht dat ze eenvoudig zijn schoon te houden.

3.3.1.5 Hygiëne

Voor de bereidingsruimten gelden afzonderlijke kledingvoorschriften en hygiënedisciplines, en er zijn afzonderlijke schoonmaakprocedures. Toiletruimten zijn niet direct toegankelijk vanuit de bereidingsruimten. Voor bereidingsruimten waar aseptische bereidingen plaatsvinden of waar steriele geneesmiddelen worden bereid die in de eindcontainer worden gesteriliseerd gelden specifieke procedures voor kleding, hygiëne en schoonmaak.

3.3.1.6 Ventilatie

De bereidingsruimten zijn voorzien van een luchtverversingssysteem dat is afgestemd op het gebruik van de betreffende ruimte [28].

3.3.1.7 Beheersing blootstelling

De bereidingsruimten en apparatuur moeten de vereiste reductie van blootstelling aan gevaarlijke stoffen mogelijk maken. De bereidingsruimte heeft daartoe voorzieningen waarmee blootstelling aan gevaarlijke stoffen in voldoende mate kan worden beheerst.

3.3.1.8 Bereidingsruimten voor steriele preparaten

Indien in de apotheek steriele preparaten worden bereid, dan is daarvoor een afzonderlijke ruimte aanwezig. De ruimte voor de steriele bereiding van parenterale geneesmiddelen of spoelingen zonder conserveermiddel, die in de eindcontainer worden gesteriliseerd, voldoet minimaal aan klasse D. Voor de bereiding van niet-geconserveerde oogdruppels die niet in de eindcontainer kunnen worden gesteriliseerd en van oogzalven is een Laminair Air Flow-kast beschikbaar [29].

3.3.2 Opslagruimten

De apotheker zorgt er voor dat ruimten waarin grondstoffen, verpakkingsmaterialen, halffabrikaten en bereide producten worden bewaard, zodanig zijn ingericht dat de kwaliteit van de daar opgeslagen goederen kan worden gegarandeerd. Opslagruimten zijn opgeruimd, schoon en vrij van ongedierte.

3.3.2.1 Capaciteit

In magazijnruimten is er voldoende capaciteit voor de gescheiden opslag van diverse categorieën materialen en producten, zoals grondstoffen, brandbare en/of corrosieve stoffen, verpakkingsmaterialen, producten in quarantaine, vrijgegeven producten en afgekeurde producten.

3.3.2.2 Bewaarcondities

Magazijnruimten zijn ingericht voor het opslaan van grondstoffen en preparaten onder de vereiste bewaarcondities, zoals temperatuur, bescherming tegen lichtinvloed en waar nodig, luchtvochtigheid.

3.3.2.3 Temperatuurregistratie

Koel- en vriesapparatuur is voorzien van een systeem van temperatuurmonitoring.

3.3.2.4 Afval

Bedrijfsafval wordt gescheiden van overig huishoudelijk afval, en zodanig opgeslagen dat er geen verwisseling kan optreden met de voor patiënten bestemde voorraad farmaceutische producten. De apotheker zorgt voor een veilige en verantwoorde opslag van bedrijfsafval tot het moment dat het wordt afgevoerd ter vernietiging.

3.3.3 Apparatuur

De apotheker zorgt dat de voor de bereidingsprocessen van de apotheek benodigde apparatuur en utensiliën aanwezig zijn. Apparatuur en utensiliën leveren geen risico's op, noch voor de kwaliteit van het in de apotheek bereide product, noch voor de bij de bereiding betrokken medewerkers. Hij zorgt dat de regels ten aanzien van bediening en onderhoud worden nageleefd.

3.3.3.1 Bediening en onderhoud

Voor ieder apparaat is binnen het kwaliteitssysteem een bedienings- en onderhoudsvoorschrift aanwezig. De historie van een apparaat of voorziening wordt bijgehouden in een logboek, waarin op chronologische volgorde het gebruik wordt genoteerd, zoals de met het apparaat uitgevoerde bereidingen, uitgevoerd onderhoud, validatie, kalibraties, updates, vernieuwing en reparaties.

3.3.3.2 Bruikbaarheid

Bereidingsapparatuur en utensiliën zijn geschikt voor de bereidingsprocessen die in de apotheek worden uitgevoerd en zijn gevalideerd voor het doel waarvoor ze worden gebruikt. De apotheker wint bij aanschaf informatie in of apparatuur en de in combinatie daarmee te gebruiken software, zoals bij de apotheekbereidingen gebruikte weegprogramma's, kan worden gevalideerd en/of voldoet aan de vereiste specificaties.

3.3.3.3 Reiniging en bewaring

Bereidingsapparatuur en utensiliën zijn zodanig van constructie dat deze goed en eenvoudig kunnen worden gereinigd. Apparatuur en utensiliën zijn schoon en worden hygiënisch en droog bewaard, gescheiden van gebruikte apparatuur en utensiliën die nog moeten worden schoongemaakt.

3.3.3.4 Steriliteit

Bereidingsapparatuur en utensiliën die in direct contact komen met steriele producten zijn steriel. Waar nodig zijn er procedures hoe apparatuur en utensiliën worden gesteriliseerd.

3.3.3.5 Juistheid en kalibratie

Meet-, weeg en controleapparatuur heeft de voor de bereiding vereiste precisie. De apparatuur wordt geregeld gecontroleerd op juist functioneren en wordt regelmatig gekalibreerd. De frequentie waarmee controles en kalibraties worden uitgevoerd is afhankelijk van hoe kritisch de invloed van het juist functioneren van de apparatuur is op het bereidingsproces.

3.3.3.6 Defecte apparatuur

Er is een procedure over hoe wordt omgegaan met niet goed functionerende apparatuur. Defecte apparatuur wordt verwijderd of gemerkt als 'defect'.

3.4 DOCUMENTATIE

3.4.1 Documentatiesysteem

Binnen het kwaliteitssysteem maakt de apotheker gebruik van een deugdelijk documentatiesysteem. Hij zorgt ervoor dat de historie van documenten traceerbaar is [30].

3.4.1.1 Duidelijkheid

Er is een systeem om de apotheekbereiding te documenteren. De bereidingsdocumentatie is begrijpelijk, eenduidig en eenvoudig geschreven om fouten te voorkomen.

3.4.1.2. Historie

De historie van de bereidingsdocumentatie is traceerbaar. Wijzigingen en de reden daarvoor zijn herleidbaar.

3.4.1.3 Autorisatie

Alle bereidingsdocumenten zijn geautoriseerd door de apotheker. Wijzigingen in een document worden pas van kracht na autorisatie door de apotheker.

3.4.1.4 Afwijkingen

Gedurende de bereiding worden incidentele afwijkingen van het bereidingsvoorschrift door de bereidingsmedewerker geparafeerd en gedateerd. De apotheker beoordeelt deze afwijkingen bij vrijgifte.

3.4.1.5. Productdossier

Van elke apotheekbereiding is een productdossier aanwezig, dat in omvang past bij de schaal waarop de bereiding in de praktijk wordt uitgevoerd. Het productdossier is het geheel van alle documentatie die behoort bij een apotheekbereiding. Het omvat in zijn meest uitgebreide vorm gegevens over de farmacotherapeutische plaatsbepaling, samenstelling, bereidingswijze, validatie, specificaties, analyseresultaten, de stabiliteit en de historie van het preparaat [31].

3.4.2 Protocollering

De apotheker zorgt dat de bereiding van geneesmiddelen in de apotheek wordt gedocumenteerd.

3.4.2.1 Bereidingsvoorschrift

Er is een procedure voor het opstellen van een bereidingsvoorschrift. Een bereidingsvoorschrift geldt voor een aangegeven chargegrootte(gebied) [32].

3.4.2.2 Bereidingsprotocol

De werkzaamheden en handelingen gedurende de bereiding worden gedocumenteerd aan de hand van een van het bereidingsvoorschrift afgeleid bereidingsprotocol [33].

3.4.2.3 Archivering

De apotheker archiveert bereidingsprotocollen en analyseresultaten van de voor zijn patiënten bereide geneesmiddelen. Bereidingsprotocollen van individuele, volgens niet-gestandaardiseerd voorschrift bereide geneesmiddelen worden bewaard gedurende de zelfde periode als het oorspronkelijke recept. Bereidingsprotocollen van gestandaardiseerde bereidingen worden bewaard tot 1 jaar na de vervaldatum van de betreffende charge [34].

3.4.3 Beschrijving processen

De apotheker beschrijft de bereidingsprocessen, inclusief de voor de apotheekbereiding noodzakelijke randvoorwaarden, in procedures [18]. Daaronder is er een procedure voor het opstellen van het technisch ontwerp van een apotheekbereiding, voor alle in de apotheek gangbare farmaceutische vormen [20]. Resultaten van uit procedures voortkomende activiteiten, zoals resultaten van zelfinspecties of kalibratie van apparatuur, worden geregistreerd.

3.5 BEREIDING

De bereiding van een geneesmiddel omvat alle handelingen vanaf het technisch ontwerp van samenstelling en bereidingsproces, de aanschaf van grondstoffen en materialen, de bereidingswijze, verpakking en etikettering, kwaliteitscontrole, vrijgifte en opslag tot aan de distributie van het geneesmiddel, inclusief de daaraan gerelateerde controles.

3.5.1 Bereidingsvoorschrift

De apotheker zorgt er voor dat iedere bereiding wordt uitgevoerd volgens een vooraf opgesteld bereidingsvoorschrift, gebaseerd op een deugdelijk technisch ontwerp.

3.5.1.1 Opstellen voorschrift

Het technisch ontwerp van samenstelling en bereidingswijze wordt door de apotheker vastgelegd in een bereidingsvoorschrift. Hij beschikt over procedures voor het ontwerp van de samenstelling en voor het opstellen van het bereidingsvoorschrift.

3.5.1.2 Gestandaardiseerd voorschrift

Apotheekbereidingen, ook individuele bereidingen, worden bij voorkeur bereid volgens een gestandaardiseerd voorschrift. Voorraadbereidingen, apotheekbereidingen die op voorraad worden bereid met het doel deze te kunnen afleveren aan verscheidene patiënten, worden volgens een gestandaardiseerd voorschrift uitgevoerd[13].

3.5.1.3 Niet-gestandaardiseerd voorschrift

Niet-gestandaardiseerde bereidingsvoorschriften worden gebruikt wanneer geen gestandaardiseerd voorschrift beschikbaar is. In dat geval wordt de bereiding als individuele bereiding uitgevoerd, dat wil zeggen als apotheekbereiding die eenmalig wordt uitgevoerd voor één of enkele individuele patiënt(en) [17].

3.5.1.4 Uitgangsmaterialen

Apotheekbereidingen worden bij voorkeur uit de farmaceutische grondstoffen bereid. Bereiding uitgaande van een handelspreparaat geschiedt alleen indien dit bevorderlijk is voor de kwaliteit van het preparaat, voor de veiligheid van de bereider of indien de benodigde grondstoffen niet beschikbaar zijn.

3.5.1.5 Aanpassen handelspreparaten

Bij het aanpassen van handelspreparaten dient een handelspreparaat als uitgangsmateriaal voor de bereiding van een nieuw geneesmiddel. Voor de meest voorkomende farmaceutische vormen is hiervoor de algemene werkwijze beschreven in een procedure [3].

3.5.1.6 Steriele en aseptische bereiding

Voor apotheekbereidingen die steriel moeten zijn wordt een passende sterilisatiemethode gekozen. Indien sterilisatie niet mogelijk is wordt een aseptische bereidingsmethode gekozen [35].

3.5.1.7 Verpakken en etiketteren

Er zijn per farmaceutische vorm procedures voor het vaststellen van de verpakking en etikettering van apotheekbereidingen [22]. Bij het verpakken en etiketteren wordt onderscheid gemaakt tussen voorraadbereidingen en individuele bereidingen. Voor het verpakken en etiketteren van het voor uitgifte aan de patiënt bestemde product volgt de apotheker de KNMP-richtlijn Ter hand stellen.

3.5.1.8 Bewaartermijn

De apotheker stelt voor iedere apotheekbereiding een bewaartermijn vast. De bewaartermijn van apotheekbereidingen wordt onderbouwd en vastgelegd [36].

3.5.2 Bereidingsproces

De apotheker zorgt ervoor dat het bereidingsproces zodanig plaatsvindt dat het bereide geneesmiddel van goede technische kwaliteit is. De kwaliteit van een apotheekbereiding wordt bepaald door de kwaliteit van de uitgangsmaterialen en de kwaliteit van de afzonderlijke bereidingsstappen.

3.5.2.1 Vrijgeven uitgangsmaterialen

Grondstoffen, halffabrikaten en eindproducten worden alleen verwerkt bij de bereiding van geneesmiddelen als ze zijn vrijgegeven voor gebruik.

3.5.2.2 Controle

De identiteit en hoeveelheden van de tijdens de bereiding verwerkte uitgangsmaterialen worden onafhankelijk gecontroleerd door een tweede persoon of met een geautomatiseerd systeem.

3.5.2.3 In-proces controles

Op de kritische momenten gedurende het bereidingsproces worden door de bereider in-procescontroles uitgevoerd. Bij individuele bereidingen wordt extra aandacht aan in-procescontroles besteed [37].

3.5.2.4 Opbrengstcontrole

Van elke apotheekbereiding wordt een opbrengstcontrole uitgevoerd. De opbrengst wordt vergeleken met de theoretische of verwachte opbrengst.

3.5.2.5. Productbescherming

De mate van productbescherming bij aseptische handelingen is in overeenstemming met de complexiteit van de handelingen en met de voorziene bewaartermijn en -temperatuur [36].

3.5.3 Voorkoming van fouten

De apotheker voorkomt bereidingsfouten zoals verwisseling en contaminatie door gelijktijdige bereiding van meer dan één preparaat in dezelfde ruimte zoveel mogelijk te vermijden.

3.5.3.1 Continuïteit

Aan een apotheekbereiding wordt zoveel mogelijk zonder onderbrekingen gewerkt.

3.5.3.2 Contaminatie en verwisseling

Verontreiniging en microbiologische contaminatie van apotheekbereidingen wordt voorkomen. Verwisselingen en kruiscontaminatie worden door technische en organisatorische maatregelen tegengegaan [27] [38]. Op elk moment tijdens de bereiding moeten grondstoffen, halffabrikaten en eindproducten te identificeren zijn.

3.5.3.3 Herkenbaarheid

Etikettering geschiedt direct na bereiding. Overtollige, niet gebruikte etiketten worden vernietigd.

3.6 KWALITEITSBEWAKING

3.6.1 Kwaliteitscontrole

De apotheker is verantwoordelijk voor de kwaliteitscontrole van de door hem bereide geneesmiddelen. Hij garandeert dat aan alle kwaliteitseisen wordt voldaan [8].

3.6.1.1 Laboratorium

De apotheker beschikt over laboratoriumfaciliteiten voor het uitvoeren van farmaceutisch analytisch onderzoek, of besteedt dit onderzoek uit [39].

3.6.1.2 Monstername

Er is een procedure voor monstername. De apotheker zorgt ervoor dat monsters representatief zijn voor de gehele charge [40].

3.6.1.3 Analysemethoden

De controlewerkzaamheden worden uitgevoerd aan de hand van geautoriseerde procedures. De analytische controle van de geneesmiddelen geschiedt volgens gevalideerde analysemethoden. [41]

3.6.1.4 Controle-apparatuur

Apparatuur en materialen die worden gebruikt voor de kwaliteitscontrole zijn geschikt voor het beoogde doel. De apparatuur is gevalideerd voor het doel waarvoor zij wordt gebruikt.

3.6.2 Uitgangsmaterialen

Grondstoffen en materialen worden alleen gebruikt voor apotheekbereidingen wanneer vast staat dat deze van deugdelijke kwaliteit zijn. Farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen voldoen aan farmaceutische standaarden [42].

3.6.2.1 Ingangskeuring

De identiteit en kwaliteit van uitgangsmaterialen zoals grondstoffen, verpakkingsmaterialen en etiketten wordt vastgesteld bij ontvangst. Bij voldoende waarborgen ten aanzien van de leverancier kan de ingangskeuring beperkt blijven. Administratieve vrijgifte vereist een systeem van beoordeling van toeleveranciers [43].

3.6.2.2 Toeleveranciers

De levering van voor de apotheekbereiding benodigde grondstoffen en verpakkingen, maar ook van bereidingsapparatuur, gebruiksartikelen en software is vastgelegd in een overeenkomst. De overeenkomst beschrijft de details van het werk, de specificaties waaraan moet zijn voldaan en de verantwoordelijkheden van de partijen. De levering van uitgangsmaterialen voor de apotheekbereiding geschiedt bij voorkeur door leveranciers die door de apotheker als betrouwbaar zijn beoordeeld [43].

3.6.2.3 Kwaliteit

Grondstoffen zijn van farmaceutische kwaliteit [42]. Indien een grondstof niet in farmaceutische kwaliteit verkrijgbaar is, stelt de apotheker vast of de kwaliteit van de grondstof volstaat voor de verwerking in apotheekbereidingen. Overige uitgangsmaterialen, zoals halffabrikaten, verpakkingsmaterialen en etiketten voldoen aan vereiste specificaties.

3.6.2.4 Bewaartermijn

Uitgangsmaterialen worden zodanig opgeslagen en behandeld dat de kwaliteit ervan gewaarborgd is gedurende de gehele bewaartermijn

3.6.3 Vrijgifte

Vrijgifte omvat een eindcontrole van de apotheekbereiding om vast te stellen of aan de vereiste specificaties wordt voldaan en of de bereiding heeft plaatsgevonden volgens de geldende richtlijnen. Op basis van de uitkomsten wordt de bereiding vrijgegeven voor gebruik [19].

3.6.3.1 Quarantaine

Preparaten die op vrijgifte wachten, zijn als zodanig herkenbaar en worden fysiek gescheiden bewaard van geneesmiddelen die zijn vrijgegeven voor de patiënt.

3.6.3.2 Keuringsbeleid

De apotheker beschikt over een keuringsbeleid voor de eindcontrole van apotheekbereidingen. Een onderbouwing voor aard en omvang van de vrijgiftekeuring is in het productdossier vastgelegd. De frequentie van analytische eindcontrole wordt bepaald door risicofactoren zoals de therapeutische breedte, de farmaceutische vorm en de technologische moeilijkheidsgraad. Daarnaast wordt de frequentie mede bepaald door historische gegevens [44].

3.6.3.3 Niet-analytische eindcontrole

Bij charges die op basis van de in het keuringsbeleid vastgestelde keuringsfrequentie niet analytisch worden gekeurd, vindt vrijgifte plaats op basis van onderzoek van de bereidingsdocumentatie, etikettering en verpakking, waar mogelijk aangevuld met een of meer niet-destructieve eindcontroles van de bereiding zelf.

3.7 UITBESTEDING VAN WERKZAAMHEDEN

3.7.1 Uitbesteding

Werkzaamheden die verband houden met de apotheekbereiding kunnen worden uitbesteed. De apotheker maakt daartoe afspraken met onder meer apotheekinrichters, leveranciers van grondstoffen en verbruiksmaterialen, onderhoudsbedrijven en controlelaboratoria.

3.7.1.1 Onderhoud

Alle uitbesteede werkzaamheden die gerelateerd zijn aan de apotheekbereiding en waarbij specifieke regels gelden, zoals schoonmaak van bereidingsruimten, onderhoud, validatie en kalibratie van apparatuur of sterilisatie van utensiliën, zijn vastgelegd in een overeenkomst. De overeenkomst beschrijft de details van de werkzaamheden, zoals onderhoudsmomenten, de specificaties waaraan moet zijn voldaan en de verantwoordelijkheden van de partijen.

3.7.1.2 Analyse

Indien analytisch onderzoek wordt uitbesteed aan een extern laboratorium, zijn de voorwaarden waaronder dit geschiedt, vastgelegd in een overeenkomst. De overeenkomst beschrijft de details van de werkzaamheden en de verantwoordelijkheden van beide partijen, zoals de monstername, de uitvoering van de werkzaamheden, validatie van de analysemethoden, de specificaties waaraan moet zijn voldaan, de rapportage van de analyseresultaten en de mogelijkheid tot auditering [39][41].

3.8 KLACHTENBEHANDELING EN TERUGROEPEN VAN PRODUCTEN

3.8.1 Kwaliteitsproblemen

De apotheker inventariseert en onderzoekt de fouten, gebreken en klachten over apotheekbereidingen die wijzen op een kwaliteitsprobleem. Hij neemt maatregelen en voorzorgen om herhaling te voorkomen.

3.8.1.1 Beoordeling

Fouten, klachten en andere signalen die wijzen op een kwaliteitsprobleem bij de apotheekbereiding worden in samenhang beoordeeld volgens een voor dat doel bestemde procedure. Het uitgevoerde onderzoek en de getroffen maatregelen worden bij hervalidatie van het betreffende bereidingsvoorschrift betrokken.

3.8.1.2 Blokkade

Van voorraadbereidingen waarover een klacht in behandeling is, worden alle charges geblokkeerd waarop de klacht van toepassing is.

3.8.2 Recall

Bij ernstige gebreken wordt een in de apotheek bereid geneesmiddel direct teruggeroepen bij de patiënt. Een recall van een apotheekbereiding wordt door de apotheker zelf geïnitieerd. Hiertoe beschikt de apotheker over een recall-procedure [45].

3.9 TOETSING

3.9.1 Doelmatigheid

Het gehele kwaliteitssysteem wordt regelmatig getoetst om de doelmatigheid ervan na te gaan en om vast te stellen of aan de Richtlijnen Bereiden wordt voldaan. Om de kwaliteit van de zorg met apotheekbereidingen volgens deze richtlijn te evalueren en te verbeteren past de apotheker kwaliteitsmetingen toe. Hij gaat hierbij risicogestuurd te werk en sluit waar mogelijk aan op de instrumenten die door de beroepsgroep zijn ontwikkeld.

3.9.1.1 Zelfinspectie

Het gehele kwaliteitssysteem met betrekking tot de apotheekbereiding is met een vaste frequentie onderwerp van zelfinspectie. De resultaten van zelfinspectie worden gedocumenteerd, inclusief de genomen corrigerende maatregelen en de resultaten daarvan [46].

3.9.1.2. Onafhankelijke toetsing

De apotheker laat de kwaliteit van de apotheekbereiding toetsen door onafhankelijke instanties [47]

4 AAN BEREIDEN GERELATEERDE RICHTLIJNEN

KNMP-richtlijn Ter hand stellen
GMP-Ziekenhuisfarmacie

5 T O T S T A N D K O M I N G

De KNMP-richtlijn Bereiden is opgesteld onder verantwoordelijkheid van de Wetenschappelijke Sectie Openbaar apothekers (WSO) van de KNMP. Het algemene doel van de KNMP-richtlijnen is het verschaffen van duidelijkheid over welke zorg de patiënt van de apotheker mag verwachten, het verkleinen van praktijkvariatie en het verhogen van de kwaliteit van de farmaceutische zorgverlening. De richtlijn bereiden is een integrale herziening van de in april 2008 geautoriseerde 'Richtlijnen Bereiden uit grondstoffen en aanpassen handelspreparaten'. De huidige richtlijn Bereiden is ingepast in het richtlijnsysteem van de WSO.

De richtlijn is ontwikkeld door het Laboratorium der Nederlandse Apothekers met als penvoerders drs. H.W.G. Wagenaar en dr. B.J.G. Daemen. De richtlijn is in alle ontwikkelstadia voorgelegd aan de WSO-Special Interest Group Productzorg en Bereiden. De richtlijn is van mei tot oktober 2014 als concept gepubliceerd op de KNMP voor commentaar van de leden van de WSO. Naast commentaar van een tiental individuele leden is ook commentaar ontvangen van de Groningse Apotheken Vereniging, de Apothekersvereniging Midden-Nederland en de Apothekersvereniging Rijnmond. De richtlijn is ter commentaar voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Poliklinische Farmacie (NVPF), de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA), de Landelijke Huisartsen Vereniging (afdeling apotheekhoudenden) en aan de docenten van de faculteiten farmacie van de Rijksuniversiteit Utrecht en de Rijksuniversiteit Groningen. De richtlijn is geautoriseerd door de autorisatiecommissie van de KNMP op 26 mei 2016. Deze autorisatie is geldig voor een periode van 5 jaar. De WSO ziet erop toe dat deze richtlijn blijft voldoen aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Herziening op onderdelen vindt plaats zo vaak als nodig. De WSO roept KNMP leden op aanvullingen, commentaren en kennislacunes te zenden naar richtlijnen@knmp.nl.

Hoewel bij het verzamelen en verwerken van gegevens uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de KNMP geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor schade die zou kunnen voortvloeien uit drukfouten of andere onjuistheden.

1. Handelspreparaat

In deze richtlijn worden met handelspreparaten alleen binnen de EU geregistreerde producten bedoeld, producten die met een handelsvergunning door de Nederlandse of Europese registratieautoriteiten zijn toegelaten tot de markt. In Nederland vindt registratie plaats door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, en de status van deze producten is herkenbaar aan het RVG-nummer. Collegiaal (door) geleverde bereidingen vallen niet onder deze definitie van handelspreparaten, ook al worden ze vermeld in de G-standaard (categorie DB) en zijn ze fysiek 'in de handel'.

2. Rationale apothekbereiding

De terhandstelling van een in de apotheek bereid geneesmiddel wordt voorafgegaan door een afwegingsproces, dat is uitgewerkt in hoofdstuk 2 van deze richtlijn. Kern ervan is dat een apothekbereiding meerwaarde moet hebben in relatie tot de zorgvraag van de patiënt. De meerwaarde moet aantoonbaar zijn op basis van een risico-afweging: het risico van een minder goed onderbouwde farmacotherapie en een minder goed onderzocht technisch ontwerp moet opwegen tegen het risico dat de patiënt loopt bij algehele niet-beschikbaarheid van het geneesmiddel of bij behandeling met een minder passend geregistreerd geneesmiddel.

Zie hiervoor ook 12 Meerwaarde. Dit principe is internationaal uitgewerkt in [1].

Te oordelen naar het aandeel terhandstellingen heeft de apothekbereiding een bescheiden plaats in de farmaceutische zorgverlening. Onderzoek liet zien dat apothekbereidingen in 2006 3,4% uitmaakten van het totaal aantal terhandstellingen in de apotheek [2]. Ongeveer tweederde hiervan werd feitelijk in de apotheek zelf bereid. Cijfers van de Stichting Farmaceutische Kengetallen [3] laten zien dat het aandeel apothekbereidingen sindsdien iets is afgenomen, en over 2013 ongeveer 2,4% bedroeg. Afgezet tegen de 226 miljoen voorschriften in 2014 gaat het ook dan echter nog om ruim 5 miljoen preparaten. Hoewel er relatief sprake is van een licht dalende trend, blijft het absolute aantal apothekbereidingen al vele jaren vrij stabiel rond 4,5 tot 5 miljoen.

Het belang van de apothekbereiding wordt echter niet zozeer bepaald door het aantal, als wel door de redenen waarom deze ter hand worden gesteld. Blijkens [2] vervullen apothekbereidingen een belangrijke rol in de dermatotherapie. Bij apothekbereidingen gaat het in 62,1% van de gevallen om dermatica, bij geregistreerde handelspreparaten gaat het in slechts 5,3% om een dermaticum. Daarnaast wordt apothekbereiding relatief vaak ingezet voor vloeibare orale toedieningsvormen en voor KNO-preparaten. Daarbij blijkt dat apothekbereidingen relatief vaak nodig zijn bij de zorg voor kinderen beneden 12 jaar in verband met doseringsaanpassingen en/of slikproblemen.

3. Bereidingsprocessen

Van oudsher wordt onder bereiden het bereiden uit grondstoffen verstaan. Een geneesmiddel wordt dan rechtstreeks uit de (farmaceutische) grondstoffen samengesteld, waarbij één of meer farmaceutisch actieve stoffen doorgaans tezamen met een of enkele hulpstoffen tot een eindproduct worden samengevoegd. Daarbij volgt men een gestandaardiseerd voorschrift (bijvoorbeeld FNA [4]) of men ontwerpt zelf een samenstelling en stelt een bereidingsvoorschrift op.

Bereiden omvat daarnaast het aanpassen van handelspreparaten. Hieronder wordt verstaan het wijzigen van de toedieningsvorm of de dosis van het handelspreparaat, zodanig dat de patiënt het aangepaste preparaat zonder verdere bewerking kan innemen, zichzelf kan toedienen of toegediend kan krijgen. Bij het aanpassen van een bestaand handelspreparaat moeten doorgaans extra hulpstoffen toegevoegd worden om tot een andere sterkte of een andere toedieningsvorm te komen. Voorbeelden van het aanpassen van een handelspreparaat zijn bijvoorbeeld het bereiden van capsules uit tabletten of de aanpassing van een vaste orale vorm naar een vloeibare vorm voor patiënten met slikproblemen of met een voedingssonde. Kenmerkend is dat een handelspreparaat steeds dient als uitgangsmateriaal voor een nieuw geneesmiddel. De aanpassing kan nodig zijn, omdat bijvoorbeeld met een standaarddosis niet wordt uitgekomen en de actieve werkzame stof niet beschikbaar is. Ook kan het voorkomen dat de farmaceutische vorm die in de handel is, slecht aansluit op de praktijk waardoor de kans op fouten onnodig hoog is, of omdat deze onvoldoende patiëntvriendelijk is of onpraktisch voor de zorgverlener. Voordat een handelspreparaat wordt alleen aangepast moet er redelijke zekerheid bestaan dat de farmaceutisch-technische risico's kunnen worden beheerst. Wanneer bijvoorbeeld een geconserveerde oplossing moet worden verdund om tot de gewenste sterkte te komen, worden aanwezige conserveermiddelen of anti-oxidantia meeverdund. Door de houdbaarheidstermijn te beperken kan dit risico worden beheerst. Ook farmaceutisch-technische eigenschappen die van belang zijn bij de biologische beschikbaarheid zijn van belang. Zo kunnen vaste toedieningsvormen zoals tabletten en capsules niet altijd worden vernalen. Te denken valt aan preparaten met een maagsapresistente coating of met gereguleerde afgifte. De afwegingen die de apotheker in dergelijke gevallen maakt zijn beschreven in hoofdstuk 2.

Voor toediening gereed maken (VTGM) [5] omvat de bewerkingen die aan een product moeten worden uitgevoerd voordat het middel daadwerkelijk kan worden gebruikt en/of toegediend.

Pas daarna kan de patiënt de berekende dosis zichzelf zonder verdere bewerking toedienen of toegediend krijgen. VTGM omvat uiteenlopende bereidingsprocessen die sterk kunnen verschillen in technische moeilijkheidsgraad, variërend van het aanmaken van een antibioticumsuspensie tot het aseptisch klaarmaken van een injectiepreparaat. Het ontwerp van het product blijft bij VTGM in essentie ongewijzigd, terwijl het proces van gereedmaken in principe is beschreven in de SPC-tekst, redenen waarom VTGM in deze richtlijn buiten beschouwing is gelaten.

4. EU-GMP

Van doorleverende apotheken eist de inspectie dat voldaan wordt aan de Europese Good Manufacturing Practices (EU-GMP) [6]. De EU-GMP legt de nadruk op het waarborgen van de kwaliteit van grootschalige productieprocessen, uitgaande van de bereiding uit de grondstoffen. De principes van de EU-GMP zijn opgenomen in de Regeling Geneesmiddelwet [7], die daarmee in Nederland het wettelijk kader vormt voor de GMP in de industriële bereidingsomgeving. De EU-GMP is echter niet toegesneden op bereiding voor eigen patiënten in de situatie van de openbare apotheek.

De EU-GMP beschrijft geen bereidingshandelingen die specifiek zijn voor de bereidingsomgeving van de openbare apotheek, zoals het aanpassen van handelspreparaten of het bereiden van kleine hoeveelheden. Zie ook noot 3. Bij het bereiden van kleine hoeveelheden wijken de bereidingsprocessen zeer sterk af van de grootschalige processen die in een (semi-)industriële omgeving worden toegepast. Te denken valt aan de bereiding van 300 capsules, 20 zetpillen of 1 flacon oogdruppels, of aan het verwerken van een geneesmiddel in 15 g basiscrème. Ook de beperkte gebruiksduur kan maken dat een bereiding 'klein' is te noemen, zoals een kilo zelf bestemd voor een individuele patiënt ten behoeve van 1 week therapie. In al dergelijke gevallen wijkt de bereidingswijze vaak af van grootschaliger productie en zijn er minder mogelijkheden voor controle achteraf, zodat de garanties voor de kwaliteit vooraf moeten worden gezocht in een goed ontwerp en in de mogelijkheid om in-procescontroles uit te voeren.

Evenmin gaat de EU-GMP in op het kleinschalig uitvoeren van aseptische handelingen. Aseptische handelingen zijn de handelingen die aan een steriel geneesmiddel worden verricht om het voor toediening gereed te maken, zodanig dat de patiënt de berekende dosis zonder verdere bewerkingen kan innemen, zichzelf kan toedienen of toegediend kan krijgen. De werkwijze garandeert dat de kans op besmetting minimaal is. Met de juiste voorzorgen is daardoor mogelijk een kiemarm of kiemvrij product inderdaad kiemarm of kiemvrij te houden. Kenmerkend voor aseptische handelingen is dat wordt uitgegaan van steriele producten, dat grotendeels wordt gewerkt met gesloten systemen en verder de korte duur van de bereiding, de beperkte bewaartermijn, en het feit dat wordt bereid voor individuele patiënten [8]. Aseptische handelingen zijn uitgebreid beschreven in [9].

Ook gaat de EU-GMP niet in op de bereiding van geneesmiddelen volgens een niet-gestandaardiseerd voorschrift en geeft geen richtlijnen voor het bewaken van de kwaliteit van individuele bereidingen die de patiënt binnen enkele uren nodig heeft, of waarvan de apotheker geen monsters kan achterhouden voor onderzoek. Behalve dat de EU-GMP dus niet alle bereidingshandelingen van de apotheek beschrijft, ligt het accent ook vrij eenzijdig op de technische kwaliteit van geneesmiddelen. Voor apotheekbereidingen is de kwaliteit van de farmacotherapie en van het farmaceutisch ontwerp minstens even belangrijk als de productiekwaliteit. Deze drie gezamenlijk bepalen de uiteindelijke kwaliteit van de geleverde zorg. Zie ook 6 Wettelijk kader.

Ook al kan het kwaliteitsregime van de EU-GMP in de openbare apotheek dus niet in de volle breedte worden toegepast wanneer het gaat om bereiding voor eigen patiënten, de principes waarop de GMP is gebaseerd zijn wel van toepassing. Deze richtlijn geeft hier invulling aan.

5. Structuur

De structuur van deze richtlijn sluit aan bij de KNMP-richtlijn Ter hand stellen, waar de noodzaak van een apotheekbereiding en de praktische bruikbaarheid worden beoordeeld. In hoofdstuk 2. (Farmaceutische zorg met apotheekbereidingen) van de richtlijn is uiteengezet hoe deze beoordeling praktisch wordt uitgevoerd. Hoofdstuk 3. (Praktijkvoering) volgt daarna de indeling van de EU-GMP, waarbij relevante gedeelten uit de GMP-annexen bij de overeenkomstige hoofdstukken zijn besproken. Omdat de GMP is geschreven op de schaal van de (semi-)industriële productie van geneesmiddelen, zijn de voor het bereiden voor eigen patiënten relevante principes uit de GMP vertaald naar de bereidingsprocessen in de (openbare) apotheek. Omdat bij de bereiding van geneesmiddelen in de apotheek ook aan de Arbowetgeving moet worden voldaan, zijn bovendien enkele arbo-gerelateerde richtlijnen opgenomen. De indeling van hoofdstuk 3 naar analogie van de EU-GMP is een pragmatische keuze geweest.

Om voor apothekers, maar ook voor overheden en inspectie de opzet inzichtelijk te houden is er voor gekozen aan te sluiten bij de internationaal voor de industrie geldende richtlijnen. Andere indelingen zijn mogelijk, bijvoorbeeld volgens de rubrieken van hoofdstuk 2 uit het HKZ Certificatieschema Openbare Apotheken 2009 [10]. Bezwaar is dat het HKZ Certificatieschema het gehele werkterrein van de openbaar apotheker bestrijkt, en niet uitsluitend de bereiding van geneesmiddelen. Globaal zijn de in deze richtlijn beschreven hoofdstukken als volgt te plaatsen onder de rubrieken van het HKZ certificatieschema:

KNMP-richtlijn

- 2.1 Kwaliteitsmanagement
- 2.2 Personeel
- 2.3 Gebouwen en apparatuur
- 2.4 Documentatie
- 2.5 Bereiding
- 2.6 Kwaliteitsbewaking
- 2.7 Uitbesteding van werkzaamheden
- 2.8 Klachtenbehandeling en Terugroepen
- 2.9 Toetsing

HKZ-schema

- 4. Beleid en kwaliteitsmanagementsysteem
- 5. Medewerkers
- 7. Werkomgeving en materiaal
- 9. Documentatie
- 1. Plan, 2. Do
- 4. Beleid en kwaliteitsmanagementsysteem
- 8. Inkoop en uitbesteding
- 3. Check en act
- 3. Check en act

6 Wettelijk kader

De apotheker is wettelijk bevoegd om geneesmiddelen te bereiden. De Geneesmiddelenwet stelt hem daartoe vrij van de verplichting dat hij voor de bereiding van geneesmiddelen in het bezit moet zijn van een fabrikantenvergunning en een handelsvergunning, op voorwaarde dat deze geneesmiddelen op kleine schaal worden bereid ten behoeve van terhandstelling in de eigen apotheek [11]. In de praktijk is het echter onduidelijk waar precies de grens moet worden gelegd tussen bereiden op grote en kleine schaal. In het kader van deze richtlijn is er daarom voor gekozen te spreken over het bereiden voor eigen patiënten. Daarbij wordt de 'eigen patiënt' gezien als de patiënt die het recept in de apotheek aanbiedt en voor wie de apotheker als (farmaceutisch) behandelaar optreedt.

De vrijstelling van de verplichting over een productie- en handelsvergunning te beschikken kan worden gezien als bevestiging van het feit dat de bereiding van geneesmiddelen voor eigen patiënten iets anders is dan productie in een industriële omgeving. Deze uitzondering is verdedigbaar op grond van de feiten dat de handel niet voorziet in alle benodigde geneesmiddelen en dat door het beperkt aantal patiënten het afbreukrisico relatief klein is. Bovendien is het gezondheidsrisico dat de patiënt loopt als gevolg van het niet-beschikbaar zijn van het geneesmiddel van een andere orde dan het risico dat hij loopt als gevolg van een minder goed onderzocht product.

De Nederlandse wetgever beperkt zich in het Besluit Geneesmiddelenwet tot het stellen van eisen waaraan geneesmiddelen die in de apotheek zijn bereid moeten voldoen. Er worden geen regels gesteld aan de manier waarop de bereiding moet plaatsvinden. Daarvoor kan worden gerefereerd aan de Europese Farmacopee en aan de richtlijnen die gelden voor industriële productie, de Europese Good Manufacturing Practices (EU-GMP), zie ook 8 Kwaliteitseisen. Het zorgverlenerschap van de apotheker is af te leiden uit de WGBO [12]. Hierin staat dat alle verrichtingen die rechtstreeks betrekking hebben op een persoon en ertoe strekken hem van een ziekte te genezen, hem voor het ontstaan van een ziekte te behoeden of zijn gezondheidstoestand te beoordelen, te beschouwen zijn als handelingen op het gebied van de geneeskunst. Ook het bereiden van geneesmiddelen voor de eigen patiënt is in dat verband te interpreteren als een zorghandeling in het kader van een geneeskundige behandeling. De Kwaliteitswet zorginstellingen (KWZ), die in de toekomst opgaat in de nieuwe Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz), verplicht zorginstellingen hun eigen kwaliteit te bewaken, te beheersen en te verbeteren. De KWZ noemt vier kwaliteitseisen waaraan een instelling moet voldoen: verantwoorde zorg, op kwaliteit gericht beleid, het opzetten van een kwaliteitssysteem en het maken van een jaarverslag. Volgens de KWZ moet een zorgaanbieder, dus ook een apotheker, verantwoorde zorg leveren (in de Wkkgz is sprake van 'goede zorg'). Hieronder wordt verstaan zorg van goed niveau, die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en die afgestemd is op de reële behoefte van de patiënt [13]. Het beleid dat de apotheker voert, moet daarom gericht zijn op het in stand houden en verbeteren van de kwaliteit van zorg.

De noodzaak om verantwoorde, kwalitatief goede zorg te leveren kan voor apotheekbereidingen betekenen dat vanwege het belang van de farmacotherapie en/of het gebruiksgemak genoeg moet worden genomen met een iets mindere garantie voor de kwaliteit van ontwerp of bereiding.

Het alternatief, namelijk dat er geen (bruikbaar) middel beschikbaar is voor de patiënt, is voor de apotheker niet acceptabel vanuit zijn verantwoordelijkheid voor de zorg voor de patiënt. Of de apotheekbereiding ook daadwerkelijk zal worden uitgevoerd, moet blijken uit een risico-inventarisatie waarbij een mogelijk minder onderbouwde kwaliteit wordt afgewogen tegen de algehele niet-beschikbaarheid van het middel. De apotheekbereiding neemt daarmee een bijzondere plaats in binnen de geneesmiddelenvoorziening [14].

7. Individueel en voorraad

Het verschil tussen een bereiding voor een individuele patiënt (magistrale bereiding) en een bereiding op voorraad (officinale bereiding) is voor de apotheker in zoverre van belang dat de schaalgrootte, en daarmee het afbreukrisico sterk verschilt. Bij een individuele bereiding is er sprake van één patiënt voor wie een bereiding op maat wordt gevraagd. De zorgvraag is niet vooraf bekend en zal momentaan moeten worden beoordeeld. Bij een bereiding op voorraad is er sprake van een op dat moment nog anonieme patiënt. De exacte zorgvraag is nog onbekend en de kwaliteit van de bereiding zal daarom vooraf moeten vaststaan. In de praktijk wordt om die reden altijd uitgegaan van een vooraf gestandaardiseerd bereidingsvoorschrift. Zie ook 13 Gestandaardiseerd en niet-gestandaardiseerd.

8. Kwaliteitseisen

Het bereiden van geneesmiddelen kan alleen naar behoren worden uitgevoerd als er voldoende aandacht is voor goede productzorg: de zorg van de apotheker voor een goed farmaceutisch product tot aan het moment van gebruik door of toediening aan de patiënt. Het noodzakelijke farmaceutische product moet daartoe in de juiste vorm, in de juiste kwaliteit en op het juiste moment beschikbaar zijn voor de patiënt. Om goede productzorg te kunnen leveren beschrijft de richtlijn het algemene kwaliteitsniveau dat bij het bereiden van geneesmiddelen verwacht mag worden.

Meer concreet zijn de eisen voor apotheekbereidingen vermeld in het Besluit Geneesmiddelenwet. Ze beperken zich tot de constatering dat apotheekbereidingen 'dienen te voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee, of bij ontstentenis daarvan aan de eisen van een in een van de lidstaten officieel in gebruik zijnde farmacopee, of bij ontstentenis daarvan aan een in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee'. Daarnaast worden eisen gesteld aan het gehalte van het werkzame bestanddeel, dat niet meer dan 10% mag afwijken van de hoeveelheid die op de verpakking is vermeld. De gedeclareerde hoeveelheid van het werkzame bestanddeel moet zijn berekend als de chemisch zuivere substantie [15,16].

De Europese Farmacopee beperkt zich tot het stellen van algemene eisen aan de belangrijkste toedieningsvormen en kent tot op heden geen monografieën voor afzonderlijke preparaten. Hiervoor kan soms worden uitgeweken naar andere internationale farmacopees. Daarnaast is er in de Europese Farmacopee een raamonografie opgenomen onder de titel "Pharmaceutical preparations" [17]. Deze monografie bespreekt de productie van farmaceutische preparaten, inclusief apotheekbereidingen, en geeft richtlijnen voor de eisen aan actieve bestanddelen en hulpstoffen die in farmaceutische preparaten worden verwerkt, en voor de eisen aan de toedieningsvorm zelf. Daarnaast gaat de monografie in op de bijzondere positie van apotheekbereidingen als geneesmiddelen. Doordat in tegenstelling tot geneesmiddelen met een handelsvergunning onafhankelijk toezicht ontbreekt, wordt aandacht gevraagd voor de extra verantwoordelijkheden die professionele zorgverleners hebben bij het voorschrijven en het zelf bereiden van geneesmiddelen. Een risico-analyse is noodzakelijk om te garanderen dat de bereiding gedurende zijn houdbaarheid van een acceptabele kwaliteit blijft en geschikt is voor het beoogde gebruik en toepassing. Individuele bereidingen krijgen in de monografie een bijzondere plaats: er wordt erkend dat kwaliteitscontrole niet altijd mogelijk is, maar dat dit ondervangen kan worden door het type bereidingsproces vooraf te valideren.

De waarde van apotheekbereidingen en de verantwoordelijkheden van voorschrijver en apotheker komen ook uitgebreid ter sprake in de resolutie van de Raad van Europa over apotheekbereiding [18]. De resolutie gaat in op het bereidingsproces en op de onderdelen van een productdossier, en beschrijft daarnaast een mogelijke procedure voor het uitvoeren van een risico-analyse.

9. Omvang

Onder bereidende apotheken verschilt de omvang van de apotheekbereiding sterk. Veruit de meeste bereidende apothekers bereiden slechts een gedeelte van de benodigde preparaten en kopen de overige preparaten in via collegiaal leverende bereidings-apotheken.

Vaak komt het er op neer dat veel gestandaardiseerde bereidingen worden ingekocht en dat alleen de individuele, niet-gestandaardiseerde receptuur wordt bereid. Een minderheid bereidt alles zelf of werkt daarbij samen met een of meer collega's.

10. Substitutie

Wanneer een niet-beschikbaar geneesmiddel moet worden vervangen, wordt in de praktijk een aantal stappen onderscheiden. Als eerste wordt nagegaan of er een farmaceutisch alternatief is (farmaceutische substitutie). Daarbij wordt onderzocht of substitutie mogelijk is met een gelijkwaardig geregistreerd product waarin hetzelfde farmacon voorkomt, in dezelfde farmaceutische vorm. Dit is dus een breder begrip dan generieke substitutie, waarbij zowel het farmacon, de farmaceutische vorm als de sterkte identiek moeten zijn. Indien farmaceutische substitutie niet mogelijk is, is de volgende stap om nog eens goed na te gaan of er een (farmaco) therapeutisch alternatief is in de vorm van een ander geregistreerd geneesmiddel (therapeutische substitutie) met hetzelfde werkingspectrum. De keuze voor een farmacotherapeutisch alternatief kan gebaseerd worden op het Informatorium Medicamentorum, het Farmacotherapeutisch Kompas of standaarden, zoals de NHG-standaarden. De keuze voor een farmacotherapeutisch alternatief kan alleen in overleg met de voorschrijver worden doorgevoerd.

11. Sterkte

Met de sterkte van een (handels)preparaat wordt in deze richtlijn de hoeveelheid werkzame stof in het preparaat bedoeld. De sterkte wordt bij verdeelde preparaten, zoals tabletten of capsules, doorgaans aangeduid als de absolute hoeveelheid per eenheid. Bij niet-verdeelde preparaten wordt doorgaans de concentratie van de werkzame stof bedoeld, bijvoorbeeld het aantal milligram per milliliter in een oplossing of het percentage werkzame stof in een crème of zalf. De bereiding van een geneesmiddel met een afwijkende sterkte moet rationeel zijn en gereserveerd blijven tot situaties waarin niet met de sterkte van het beschikbare handelspreparaat kan worden uitgekomen.

12. Meerwaarde

De waarde van een apotheekbereiding bij de behandeling van de patiënt kan worden beoordeeld op basis van de therapie, het gebruiksgemak en/of de veiligheid van het zorgproces. Soms kan er wel een handelspreparaat beschikbaar zijn, maar biedt apotheekbereiding voor de patiënt op één of meer van deze terreinen meerwaarde. De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt beoordeeld op de balans tussen de gunstige en ongunstige farmacotherapeutische effecten (de benefit/risk ratio). De therapeutische waarde van een bepaalde apotheekbereiding kan daardoor groter zijn dan van een overeenkomstig handelspreparaat. Maar ook aspecten als gebruiksvriendelijkheid of gebruiksgemak kunnen tot meerwaarde leiden. Een apotheekbereiding kan gebruiksvriendelijker zijn dan een handelspreparaat, bijvoorbeeld als een patiënt overgevoelig is voor de hulpstoffen (conserveermiddelen!) in een handelspreparaat of als de pH van een oogdruppel tot overmatige irritatie leidt bij een patiënt. Daarnaast kan het gebruiksgemak tot meerwaarde leiden. Hiervan is sprake als bijvoorbeeld:

- de doseringsfrequentie met een apotheekbereiding kan worden verlaagd;
- een praktischere toedieningsvorm kan worden aangeboden;
- de smaak kan worden verbeterd
- de verpakking kan worden afgestemd op de verlangde keerdosis

Een ander voorbeeld is het combineren van farmaca of het toevoegen van een werkzame stof aan een geregistreerd preparaat. Dit moet in het algemeen worden afgeraden, maar kan in bepaalde situaties toch gunstig zijn voor de acceptatie door de patiënt, en daardoor voor het slagen van de therapie. Gebruiksvriendelijkheid en gebruiksgemak kunnen de therapietrouw bevorderen en soms zelfs de veiligheid van de toepassing verbeteren, bijvoorbeeld doordat het risico op doseerfouten wordt verminderd. Een apotheekbereiding kan daardoor de voorkeur hebben boven een handelspreparaat, zelfs als het om hetzelfde farmacon, dezelfde toedieningsweg en -vorm en dezelfde concentratie gaat.

Ook de mening van de patiënt kan zwaar wegen. Zo kan een individuele patiënt ethische, emotionele of levensbeschouwelijke argumenten hebben waardoor een bepaalde apotheekbereiding een meerwaarde voor hem heeft. Als derde speelt de veiligheid van het zorgproces een rol, waarvan de toediening van het geneesmiddel een onderdeel is. De kans op fouten bij de toediening daalt wanneer het aantal handelingen kan worden verminderd of wanneer de uit te voeren berekeningen tot een minimum kunnen worden beperkt. Bovendien kan het zorgproces ook veiliger worden voor de zorgverlener, doordat bijvoorbeeld een lager blootstellingsrisico wordt gerealiseerd. Hierdoor kan het gezondheidsrisico dat de zorgverlener beroepshalve loopt worden beperkt. In al deze opzichten kan een apotheekbereiding meerwaarde hebben boven een handelspreparaat.

Uiteindelijk ligt de waarde van een apotheekbereiding besloten in de mate waarin de patiënt met het middel geholpen is. Daardoor kan zelfs een placebo in bijzondere situaties als rationele therapie worden beschouwd en voor de patiënt dus zijn waarde hebben.

13. Standardisatie

Een gestandaardiseerd voorschrift is een bereidingsvoorschrift dat bestemd is voor een apotheekbereiding die routinematig in de apotheek wordt uitgevoerd, volgens een vaste samenstelling en bereidingswijze. Het wordt opgesteld wanneer de bereiding bij herhaling voorkomt. Het wordt gebruikt voor bereidingen op voorraad, maar heeft ook de voorkeur voor een individuele bereidingen. Bij de standardisatie van het voorschrift is vooraf onderbouwing verzameld voor de werkzaamheid en veiligheid. Dit betekent dat de rationale van de farmacotherapie vaststaat. Bovendien is het ontwerp van samenstelling en bereidingswijze vooraf onderzocht en gevalideerd. Dit betekent dat gegevens zijn verzameld en beoordeeld om zekerheid te verkrijgen dat iedere charge die volgens het voorschrift wordt bereid de vereiste kwaliteit bezit [19]. De validatie geldt voor de beschreven samenstelling, materialen, bereidingsmethode en/of apparatuur. Wanneer hierin een wezenlijke verandering wordt aangebracht, moet worden overwogen of de validatie moet worden herhaald.

Van sommige gestandaardiseerde voorschriften is het ontwerp van samenstelling en bereidingswijze landelijk onderzocht en gevalideerd, zoals voor de bereidingsvoorschriften uit het FNA [4]. Dan geldt de validatie uitsluitend voor de beschreven samenstelling en het aangegeven chargegroottegebied, gebruikmakend van de beschreven materialen, bereidingsmethoden en/of apparatuur. Wanneer hier van wordt afgeweken, moet worden nagegaan of de validatie voor de eigen bereidings situatie moet worden herhaald. Prioriteiten worden daarbij gesteld op basis van de technische moeilijkheidsgraad en de risico's voor de kwaliteit.

14. Biofarmaceutische rationaliteit

De beslissing of een apotheekbereiding in biofarmaceutisch opzicht voldoende rationeel kan worden genoemd, hangt niet alleen af van de eigenschappen van de gekozen toedieningsvorm, maar ook in hoge mate van die van de actieve stof zelf. Een goede afweging kan alleen worden gemaakt als men voldoende kennis bezit van de fysisch-chemische eigenschappen van het betreffende farmacon. De oplosbaarheid en de membraanpermeabiliteit van het farmacon zijn cruciaal voor de biologische beschikbaarheid ervan. Enerzijds vormen goed wateroplosbare stoffen met een goede membraanpassage doorgaans geen probleem voor de biologische beschikbaarheid. Dit heeft er toe geleid dat de European Medicines Agency zelfs een 'witte lijst' heeft vastgesteld van een aantal actieve stoffen, waarvoor geen in-vivo onderzoek nodig is om de bio-equivalentie tussen vergelijkbare middelen aan te tonen [20]. Anderzijds bestaat bij moeilijk oplosbare stoffen en/of stoffen met een geringe permeabiliteit het risico dat deze onvoldoende of zelfs überhaupt niet in het lichaam worden opgenomen. Algemene informatie hierover is te vinden in [21].

15. Technisch ontwerp

Bepalend voor het ontwerp van een geneesmiddel is het farmacotherapeutisch doel en de daarmee samenhangende keuze voor een toedieningsvorm. De fysische en chemische eigenschappen van het werkzaam bestanddeel bepalen welke vorm in farmaceutisch-technisch opzicht mogelijk is. Tijdens het ontwerpproces worden de kritische stappen in het bereidingsproces gedefinieerd, waarna goede bewaking van het bereidingsproces mogelijk wordt. De kwaliteit van het aldus tot stand gekomen ontwerp is bepalend voor de kwaliteit van het eindproduct. Voor de farmaceutische industrie zijn richtlijnen hierover beschreven door de ICH [22]. Voor de bereiding in de openbare apotheek zijn richtlijnen in hoofdstuk 3 van deze richtlijn beschreven. Doel is het ontwerp van een goed productieproces, dat een product oplevert van een constante kwaliteit. Kennis en ervaring, opgedaan bij het formuleringsonderzoek en bij de bereiding, moeten gebruikt worden om de kwaliteit van het geneesmiddel te onderbouwen, net zoals ook op basis van risicomanagement de kwaliteit op later moment nog kan worden bijgesteld of verbeterd. Dit laatste onderdeel is door de ICH specifiek uitgewerkt in [23]. Veel details van deze ICH-richtlijnen zijn niet van toepassing voor de openbare apotheek. Toch zijn de belangrijkste principes herkenbaar, ook wanneer het gaat om het bereiden voor eigen patiënten. Waar het steeds om gaat is dat in het kwaliteitshandboek vastligt hoe het ontwerpen van geneesmiddelen plaatsvindt en op welke wijze verbeteringen worden doorgevoerd [24].

16. Uitvoerbaarheid

In het ontwerp van de samenstelling en de bereidingswijze moet rekening worden gehouden met de uitvoerbaarheid. Dit gaat over zaken als de verkrijgbaarheid van grondstoffen of de aanwezigheid van bepaalde apparatuur of andere randvoorwaarden. De apotheker vermeldt daarom in het kwaliteitshandboek van zijn apotheek welk type bereidingen hij kan uitvoeren.

Niet elke apotheek heeft bijvoorbeeld gekwalificeerde bereiders of voorzieningen om aseptische handelingen onder maximale productbescherming uit te voeren. Ook is niet elk kwaliteitssysteem ingericht op het bereiden van grotere charges. Daarnaast kan milieuschade een belemmering zijn voor de uitvoerbaarheid, hetzij ten gevolge van de bereidingshandelingen zelf, hetzij vanwege het gebruik van de apotheekbereiding door de patiënt. Deze schade kan maatschappelijk niet aanvaardbaar zijn [25]. Daarnaast speelt de beheersbaarheid van de gezondheidsrisico's die de bereidingsmedewerkers lopen een rol. Wanneer de risico's die zij lopen door de bereidingswerkzaamheden niet afdoende kunnen worden beheerst, kan dit een reden zijn om te besluiten niet te bereiden.

17. Validatie farmaceutische vorm

Bij een niet-gestandaardiseerd voorschrift zijn het ontwerp van samenstelling en bereidingswijze niet gevalideerd. Het is echter tot op zekere hoogte mogelijk de bereidingswijze van de betreffende farmaceutische vorm vooraf te valideren. Dit kan plaatsvinden aan de hand van een preparaat dat geschikt is om model te staan voor de betreffende combinatie van farmaceutische vorm en bereidingswijze. Zo kan een algemene onderbouwing worden gegeven voor alle individuele bereidingen die volgens deze bereidingswijze worden uitgevoerd. Factoren die de noodzaak bepalen om de bereidingswijze van een farmaceutische vorm te valideren zijn bijvoorbeeld de bereidingsfrequentie, de technische moeilijkheidsgraad of kritische kwaliteitseisen, in relatie tot het daarmee samenhangende risico voor de patiënt.

18. Procedures

Procedures zijn beschrijvingen van de te verrichten handelingen, te nemen voorzorgsmaatregelen en andere toe te passen maatregelen die verband houden met de apotheekbereiding. Ze omvatten uitgewerkte richtlijnen voor werkzaamheden van uiteenlopende aard, en dienen als instructiedocument. Ze hebben een centrale plaats in binnen het kwaliteitssysteem van de apotheek [26].

19. Vrijgifte

De vrijgifte omhelst de formele goedkeuring van de apotheker dat een geneesmiddel aan een patiënt mag worden uitgegeven. Voorraadbereidingen en individuele bereidingen met een hoog risico worden altijd door een apotheker vrijgegeven. Wel kan de vrijgifte van bepaalde producten, net als andere taken in de apotheek aan andere apotheekmedewerkers worden gedelegeerd (zie 3.2.1). De verantwoordelijke apotheker maakt dan afspraken welke medewerkers in welke situatie bevoegd zijn tot (voorlopige) vrijgifte, en onder welke voorwaarden. Soms kan bijvoorbeeld een etiket al vooraf worden gecontroleerd of het ontwerp vooraf worden goedgekeurd. Voorlopige vrijgifte kan als taak worden gedelegeerd, maar de definitieve vrijgifte geschiedt door de apotheker.

20. Beoordeling

Om een bereiding onderbouwd te kunnen vrijgeven moet het bereide product worden beoordeeld. Bij die beoordeling wordt alle beschikbare informatie betrokken die een indruk geeft van de kwaliteit. De EU GMP [6] stelt in het hoofdstuk Quality assurance onder meer dat alle noodzakelijke in-proces controles en validaties moeten zijn uitgevoerd en dat het eindproduct volgens een vastgestelde procedure moet zijn gecontroleerd. In de bereidingsituatie van de openbare apotheek wordt dit op basis van risico en bereidingsfrequentie vertaald in een keuringsbeleid, waarin is vastgelegd welke bereidingsaspecten vast onderdeel zijn van de beoordeling, en welke aspecten met een lagere frequentie worden onderzocht, bijvoorbeeld op geleide van historische gegevens. Dit kan betekenen dat soms wordt volstaan met uitsluitend een beoordeling van de bereidingsdocumentatie, aangevuld met een visuele controle en enkele niet destructieve controles van het eindproduct, en dat niet iedere charge aan een volledige analytische keuring wordt onderworpen. Zie ook 44 Keuringsbeleid.

21. Kwaliteitssysteem

De uitgangspunten voor het kwaliteitssysteem van de industriële productieomgeving zijn door de ICH uitgebreid beschreven [27]. De bereidingsomgeving van de openbare apotheek is anders dan die van de farmaceutische industrie. Daarom zijn veel eisen van de ICH richtlijn niet van toepassing. Wel zijn de belangrijkste kwaliteitsprincipes bij het bereiden voor eigen patiënten herkenbaar: de apotheker legt vast hoe te werk moet worden gegaan bij de formulering van geneesmiddelen, welke bereidingsprocessen in de apotheek worden uitgevoerd c.q. welke toedieningsvormen worden bereid, hoe de kwaliteitscontrole is geregeld en hoe informatie over zijn producten wordt verzameld en geëvalueerd, bijvoorbeeld aan de hand van daartoe beschikbare kwaliteitsindicatoren. Doel is de handhaving van de kwaliteit en waar mogelijk de verbetering daarvan. Centraal staat hierbij het kwaliteitshandboek van de apotheek.

Dit document vormt de schriftelijke weergave van het kwaliteitssysteem. Kennis en werkafspraken worden erin vastgelegd en zijn daardoor overdraagbaar tussen de medewerkers onderling. Dit bevordert uniforme werkwijzen waardoor de kans op kwaliteitsafwijkingen wordt gereduceerd. [28].

22. Farmaceutische vorm

Met de farmaceutische vorm wordt de combinatie bedoeld van de vorm waarin een farmaceutisch product wordt afgeleverd en de (fysische) vorm waarin het wordt toegediend; een drank kan bijvoorbeeld worden toegediend als oplossing, emulsie of suspensie.

23. Scheiding verantwoordelijkheden

Scheiding van de verantwoordelijkheid voor de uitvoering van de bereiding en voor de vrijgifte kan alleen worden gerealiseerd wanneer er in de apotheek meerdere apothekers werkzaam zijn. In apotheken waar slechts één apotheker werkzaam is, liggen beide verantwoordelijkheden noodzakelijkerwijs bij één persoon.

24. Scholing

Apothekersassistenten en andere bereidingsmedewerkers moeten bereidingstechnische kennis bezitten van de apotheekbereidingen die in de apotheek worden bereid. Op basis van de opleiding kunnen productzorg en bereiden tot de deskundigheid van de apothekersassistent worden gerekend [29]. De bevoegdheid van een apothekersassistent betekent niet dat deze ook bekwaam kan worden geacht. Het heeft daarom de voorkeur om voor bereidingstechnische werkzaamheden gespecialiseerde medewerkers op te leiden, aangezien hiervoor specifieke farmaceutisch-technische kennis nodig is. Het op peil houden van de bereidingstechnische kennis kan op velerlei wijze geschieden. Enerzijds is het belangrijk dat de medewerkers nascholing volgen, maar dit hoeft niet altijd externe nascholing te zijn: ook werkbesprekingen kunnen als nascholing gelden. Anderzijds moeten de medewerkers de mogelijkheid hebben voldoende werkzaamheden uit te voeren om hun ervaring op bereidingsgebied op peil te houden.

Een mogelijkheid om dit te garanderen is de vaardigheden van de medewerkers met een bepaalde frequentie te toetsen voor de in de dagelijkse praktijk voorkomende toedieningsvormen, zoals bijvoorbeeld dermatica, capsules of zetabletten. De bereidingstechnische competenties van de medewerkers kunnen daarbij worden gekwalificeerd aan de hand van een of meer modelbereidingen, die aansluitend onderzocht worden op kwaliteitsparameters zoals gehalte of homogeniteit. Door een dergelijke, periodiek terugkerende persoonsgebonden kwalificatie kan de medewerker bevoegd worden verklaard voor de bereiding van de betreffende farmaceutische vorm. De persoonsgebonden kwalificatie wordt vastgelegd. Het opvolgen van de richtlijn door de medewerkers vereist van hen daarnaast een basaal inzicht in de principes van kwaliteitszorg. Waar relevant zijn de medewerkers daarom opgeleid en nageschoold op terreinen van GMP en kwaliteitsborging.

25. ARBO

Wettelijk gezien is de eigenaar van de apotheek verantwoordelijk voor het naleven van de ARBO regels, zoals het uitvoeren van een Risico Inventarisatie en Evaluatie (RIE), en het beleid op dit terrein, maar in de praktijk is deze taak gedelegeerd aan de apotheker. Het omgaan met gevaarlijke stoffen, zoals vele farmaca, vergt aandacht op het gebied van personeel, ruimten en apparatuur. Daarbij is kennis nodig van de risico's die de werkzaamheden met zich meebrengen, en hoe deze risico's kunnen worden beheerst [30]. Op basis van deze kennis kan vorm worden gegeven aan het beleid bij zwangerschap en kindervens, en bij calamiteiten, zoals prikaccidenten. De Arbo-catalogus [31] geeft concrete richtlijnen.

26. Gevaarlijke stoffen

Met gevaarlijke stoffen worden in principe alle stoffen, mengsels of oplossingen van stoffen bedoeld waaraan werknemers bij arbeid worden of kunnen worden blootgesteld en die vanwege de eigenschappen ervan of de omstandigheden waaronder ze voorkomen gevaar voor de veiligheid of gezondheid kunnen opleveren. In de praktijk zijn dit alle stoffen waaraan in de MSDS tenminste één waarschuwingzin (H-zin) is toegekend. Binnen de groep van gevaarlijke stoffen vormen de zgn. risicovolle stoffen een afzonderlijke categorie, namelijk de kankerverwekkende, mutagene en voor de voortplanting giftige stoffen. Voor de omgang met gevaarlijke stoffen moet van geval tot geval een risico-inschatting worden gemaakt, op basis van kennis van de fysische, chemische en toxicologische eigenschappen van de betreffende stof. Een belangrijk hulpmiddel daarbij is [32].

27. Inrichting

De inrichting van de apotheek moet zodanig zijn dat er een fysieke scheiding bestaat tussen de bereidingsruimte(n) en de overige ruimtes. De bereider moet ongestoord kunnen werken, waardoor fouten worden voorkomen. Daarnaast gelden hygiënische overwegingen: door een fysieke afscheiding wordt contaminatie vanuit aangrenzende ruimten beperkt. Omdat voor de bereidingsruimte een hoger ventilatievoud geldt dan voor bijvoorbeeld de publieksruimte, moet de bereidingsruimte tenminste door een deur afgescheiden zijn van de overige ruimten van de apotheek. Een optimale scheiding kan worden gerealiseerd door middel van een sluis, maar door ruimtegebrek is dit niet in iedere apotheek mogelijk. Daarnaast moet de inrichting van de bereidingsruimte(n) zelf goede scheiding mogelijk maken van simultaan verlopende bereidingsprocessen. Wanneer dit door ruimtegebrek niet mogelijk is moeten de bereidingsprocessen opeenvolgend worden uitgevoerd om zo verwisseling of (kruis)contaminatie te voorkomen.

28. Ventilatie

Bereidingsruimten zijn voorzien van een eigen luchtverversingssysteem. Wanneer dit bij een kleinere apotheek niet te realiseren is, kan gewerkt worden met een systeem waarbij lucht van ruimte(n) met hogere druk naar ruimte(n) met lagere druk wordt gevoerd [33].

29. Classificatie van ruimten

De GMP-richtsnoeren [34] delen werk- en achtergrondruimten in qua luchtzuiverheid in klasse A, B, C en D. Per klasse worden eisen gesteld aan het aantal deeltjes en micro-organismen in de omgevingslucht, die het strengst zijn voor klasse A [35]. De vereiste klasse van werk- en achtergrondruimten is afhankelijk van de aard van de werkzaamheden en het type bereiding. Voor de steriele bereiding van parenterale geneesmiddelen of spoelingen zonder conserveermiddel, die in de eindcontainer worden gesteriliseerd, is volgens de GMP klasse C vereist, maar voor kleinschalige processen zoals die in de openbare apotheek plaatsvinden kan volstaan worden met een ruimte die voldoet aan klasse D. Er moet dan zijn aangetoond dat de initiële contaminatie en het aantal deeltjes in het product voldoende laag is. Net zo moet voor de bereiding van oogzalven en van niet-geconserveerde oogdruppels die niet in de eindcontainer kunnen worden gesteriliseerd een klasse A ruimte beschikbaar zijn, waarbij de achtergrondruimte formeel moet voldoen aan klasse B. In de openbare apotheek is dit laatste voor de omgevingsruimte waarin de Laminar Air Flow-kast staat opgesteld niet altijd te realiseren.

30. Documentatiesysteem

Met het documentatiesysteem wordt het geheel van documenten bedoeld dat nodig is om de kwaliteit van de apotheekbereiding te borgen, zoals procedures, (charge)bereidingsvoorschriften, bereidingsprotocollen, bedieningsvoorschriften, onderzoeksvoorschriften en logboeken [36].

31. Productdossier

Het productdossier omvat de farmacotherapie en het ontwerp van samenstelling en bereidingswijze van een product. Het beschrijft deze onderdelen om de beslissingen van de apotheker vast te leggen en transparant te maken, en om te kunnen dienen als uitgangspunt voor de volgende bereiding van hetzelfde product. Hoe degelijk deze onderdelen moeten worden uitgewerkt wordt bepaald door het afbreukrisico, de frequentie waarin het voorschrift wordt bereid en de urgentie van de zorgvraag. Daarvoor is een risico-afweging nodig die rekening houdt met dosering en toedieningsroute, de chargegrootte, de farmacologische werking en de therapeutische breedte alsmede met de bereidingswijze en het aantal patiënten. Een methode om een dergelijke risico-afweging te maken is beschreven in [18]. In zijn meest uitgebreide vorm omvat het productdossier de volgende onderdelen:

Productinformatie:

- Beoordeling van de bereiding, inclusief plaats in de therapie
- Samenstelling: naam, werkzaam bestanddeel, sterkte, farmaceutische vorm, hulpstoffen
- Informatie voor de voorschrijver over apotheekbereiding in het algemeen
- Informatie voor de voorschrijver over het preparaat
- Informatie voor patiënt en zorgverlener
- Gegevens voor de medicatiebewaking

Productkwaliteit

- Uitgebreide farmacotherapeutische informatie
- Klinische evaluatie, farmacovigilantie, klachten over de farmacotherapie
- Overzicht en onderbouwing van samenstelling, bereidingswijze, verpakking, bewaring, etikettering, houdbaarheid en kwaliteitscontrole
- Procesvalidatie, productvalidatie en houdbaarheidsonderzoek
- Bereidingsvoorschrift
- Historie van de bereiding
- Evaluatie van (bijna-)fouten, recalls, farmaceutische klachten over het product
- Validatie van apparatuur, systemen en installaties en schoonmaakvalidatie
- Validatie van analysemethoden

De omvang van het productdossier hangt samen met de bereidingssituatie: gestandaardiseerd (voorraad of individueel) of niet-gestandaardiseerd. Voor een apotheekbereiding volgens gestandaardiseerd voorschrift is het productdossier het meest uitgebreid [37]. Bij een gestandaardiseerde bereiding volgens FNA-voorschrift kan voor veel onderdelen worden verwezen naar bestaande informatie. Bij niet-FNA-voorschriften moet de informatie voor veel onderdelen zelf worden opgesteld. Bij een individuele bereiding volgens nietgestandaardiseerd voorschrift kan het productdossier beperkt blijven tot een globale farmacotherapeutische beoordeling van de ratio van het recept en een bereidingsprotocol. Zo mogelijk wordt voor de bereidingswijze verwezen naar een dossier waarin gegevens over de validatie van de betreffende farmaceutische vorm zijn vastgelegd. In een dergelijk dossier worden alle voor de bereidingswijze relevante gegevens verzameld: de bereidingsgegevens van het voor de validatie gekozen modelpreparaat, gegevens over de uitvoering van het validatie-onderzoek, resultaten en conclusies, en een analysefrequentie [38].

32. Bereidingsvoorschrift

Het bereidingsvoorschrift vermeldt op basis van het ontwerp de sterkte en de samenstelling, de bereidingswijze en de charge-grootte. Daarnaast beschrijft het de verpakking en de etikettering van een apotheekbereiding. Voor een niet gestandaardiseerde bereiding voor een individuele patiënt kan dit in grote lijnen voldoende zijn. In de meest uitgebreide vorm, een gestandaardiseerd chargebereidingsvoorschrift bestemd voor een voorraadbereiding [19] geeft het bereidingsvoorschrift de volgende informatie:

- naam, toedieningsvorm en sterkte van het preparaat
- chargegrootte of chargegroottegebied waarvoor het voorschrift van toepassing is
- beschrijving van grondstoffen en uitgangsmaterialen
- beschrijving van de werkwijze
- in-procescontroles met acceptatiecriteria
- opslagconditie en voorzorgsmaatregelen voor bewaring
- verpakkingsgrootte
- beschrijving van de verpakking
- voorbeeld van de etikettering
- beschrijving van het verpakkingsproces
- eindcontroles en vrijgiftecriteria

In alle gevallen dient het bereidingsvoorschrift als uitgangsdokument voor de verslaglegging van een apotheekbereiding. Zie 33 Bereidingsprotocol.

33. Bereidingsprotocol

Het bereidingsprotocol is een papieren of elektronische kopie van het bereidingsvoorschrift, waarop de verslaglegging tijdens de bereiding plaatsvindt. Hierop wordt aantekening gemaakt van de daadwerkelijke hoeveelheden van de verwerkte grondstoffen, en van de resultaten van alle uitgevoerde controles die gedurende en na afloop van de bereiding zijn uitgevoerd [39].

34. Archivering

De termijn van archiveren van bereidingsprotocollen (tot 1 jaar na de vervaldatum van de betreffende charge) is afkomstig uit de GMP [6]. Deze termijn kan alleen gelden bij bereidingsprotocollen van gestandaardiseerde bereidingen, waarvan in de apotheek een productdossier aanwezig is dat de kwaliteit van het product beschrijft.

Voor individuele, niet gestandaardiseerde bereidingen is een dergelijk uitgebreid productdossier niet beschikbaar en is het bereidingsprotocol te beschouwen als een individuele uitwerking van het recept. Daarom wordt daarvoor een bewaartermijn aangehouden die gelijk is aan de wettelijk voorgeschreven termijn voor het oorspronkelijke recept, namelijk 15 jaar. Voor de praktijk kan echter (net als voor het recept) worden aangehouden dat als de digitale authenticatie gewaarborgd is gedurende 15 jaar, voor het originele bereidingsprotocol kan worden volstaan met een termijn van 5 jaar. Analysecertificaten tot slot kunnen worden beschouwd als een onderdeel van het bereidingsprotocol en worden gedurende overeenkomstige termijnen gearchiveerd.

35. Steriele en aseptische bereidingen

Steriele bereidingen zijn bereidingen die in de eindverpakking kunnen worden gesteriliseerd. Aseptische bereidingen zijn gedefinieerd als steriele bereidingen, die niet in de primaire verpakking kunnen worden gesteriliseerd [8]. Bij aseptische bereidingen wordt uitgegaan van steriele en/of niet-steriele uitgangproducten, waarbij de werkwijze tot een steriel product leidt. Aseptische bereidingen komen weinig voor in de openbare apotheek, in tegenstelling tot aseptische handelingen.

36. Bewaartermijn

Voor veel gestandaardiseerde apotheekbereidingen kan voor de houdbaarheid worden teruggevallen op literatuurgegevens, zoals uit het FNA. In andere gevallen kan de houdbaarheid op basis van literatuurgegevens worden beredeneerd. Bij voorraadbereidingen waar niet op literatuurgegevens kan worden teruggevallen, stelt de apotheker de houdbaarheid door eigen onderzoek vast [40]. Voor bereidingen waarbij aseptische handelingen zijn uitgevoerd verloopt het vaststellen van de bewaartermijn genuanceerder. De bewaartermijn en -temperatuur van aseptisch bereide geneesmiddelen moet worden gerelateerd aan de omstandigheden waaronder de bereiding is uitgevoerd en de technische moeilijkheidsgraad van de bereidingshandelingen. De microbiologische houdbaarheid hangt namelijk samen met de mate van productbescherming tijdens het bereidingsproces (beperkt, verhoogd of maximaal) en daarnaast met de complexiteit van de uit te voeren aseptische handelingen. Wanneer de aseptische handelingen onder beperkte productbescherming zijn uitgevoerd, is de houdbaarheid beperkt tot maximaal 24 uur. Soms is een langere houdbaarheid nodig dan de mate van productbescherming toelaat. In dat geval moeten de aseptische handelingen op een hoger niveau van productbescherming worden uitgevoerd [8].

37. In-procescontroles

In-procescontroles zijn alle controles die uitgevoerd worden tijdens de bereiding, om zo het bereidingsproces te volgen en de kwaliteit van het eindproduct te bewaken. Met een in-procescontrole legt de bereider tussentijds vast of een bepaalde handeling is uitgevoerd, bijvoorbeeld door te paraferen voor een controle op een heldere oplossing of, meer concreet, welke mengtijd is aangehouden of tot welke temperatuur gedurende de bereiding is verwarmd [41].

38. Schoonmaakvalidatie

Om (kruis)contaminatie te voorkomen zijn schone apparatuur en een schone werkomgeving essentieel. De schoonmaak van apparatuur en ruimten is een belangrijk proces, waarvan zou moeten vaststaan dat deze het gewenste effect heeft. Men spreekt in dat verband van schoonmaakvalidatie: het aantonen dat de toegepaste schoonmaakmiddelen, schoonmaakhandelingen en de frequentie van schoonmaak het gewenste resultaat hebben [42]. Het belang van goede schoonmaak wordt in de openbare apotheek breed erkend, maar het blijkt niet in iedere bereidings situatie haalbaar om dit structureel te toetsen. In dat geval kan door een 'worst-case' benadering te simuleren veel informatie worden verkregen hoe het schoonmaakproces in de praktijk functioneert.

39. Laboratorium

Om over laboratoriumfaciliteiten te kunnen beschikken maakt het merendeel van de bereidende openbare apotheken gebruik van de diensten van een Regionaal Apotheek Laboratorium (RAL). Hier kunnen monsters van apotheekbereidingen ter analyse worden aangeboden [43]. Van het controlelaboratorium waaraan de analytische werkzaamheden worden uitbesteed, mag worden verwacht dat het zich toetsbaar opstelt en bijvoorbeeld deelneemt aan externe toetsing, zoals via ringonderzoeken.

40. Monstername

Het feit dat monsters representatief moeten zijn voor de gehele charge, betekent dat ze zó getrokken moeten worden, dat de resultaten een goed inzicht geven in de kwaliteit van de gehele charge.

Meestal betekent dit dat monsters aselekt worden getrokken uit de partij. In bepaalde situaties, zoals bijvoorbeeld bij de validatie van een bereidingsmethode, is er meer informatie te verkrijgen door een selecte monstername toe te passen.

Daarbij worden monsters getrokken op de meest kritische plaatsen van de charge. Bij capsules betekent dit bijvoorbeeld monstername uit de hoeken en uit het midden van het capsuleerapparaat, bij zetpillen monstername uit het begin, midden en einde van de gegoten serie. De achterliggende gedachte daarbij is dat als monsters van de kritische plaatsen voldoen aan de eisen, de gehele charge ook zal voldoen.

41. Validatie analysemethoden

De validatie van een analysemethode houdt in dat is aangetoond dat de methode geschikt is voor de bepaling waarvoor hij wordt toegepast. Doorgaans is dat de bepaling van het gehalte van het werkzame bestanddeel; soms ook de bepaling van een het gehalte conserveermiddel, van de chemische zuiverheid of van andere relevante parameters. Bepalingsmethoden volgens een farmacopee kunnen over het algemeen als gevalideerd worden beschouwd. Gehaltebepalingen waarvoor geen farmacopeemethode beschikbaar is moeten door het controlelaboratorium zelf worden gevalideerd. Afhankelijk van de frequentie waarmee een bepaalde bepaling wordt uitgevoerd kan deze validatie meer of minder uitgebreid zijn. Ook hier geldt een risicoafweging: voor een gestandaardiseerde bereiding die wekelijks wordt geanalyseerd zal de validatie uitgebreider moeten zijn dan voor een individuele bereiding die één maal ter keuring wordt aangeboden. In het laatste geval kan het laboratorium bijvoorbeeld volstaan met het parallel analyseren van een analytisch nagemaakt monster.

42. Deugdelijke bestanddelen

Volgens het Besluit Geneesmiddelenwet [15] moeten voor de samenstelling van in een apotheek bereide geneesmiddelen deugdelijke bestanddelen worden gebruikt. Blijkens het wetsartikel houdt dit in dat grondstoffen van farmaceutische kwaliteit zijn. Hiermee wordt bedoeld dat grondstoffen en andere uitgangsmaterialen die in apotheekbereidingen worden verwerkt, voldoen aan gangbare farmacopee-eisen. De Wet bepaalt dat in eerste instantie moet worden voldaan aan de Europese Farmacopee (Ph.Eur.), en indien deze geen uitsluitel geeft aan achtereenvolgens de farmacopee van een andere Europese lidstaat, de Amerikaanse farmacopee (USP) of de Japanse farmacopee (JP).

43. Betrouwbare leverancier

Om te kunnen garanderen dat de kwaliteit van grondstoffen en uitgangsmaterialen die in apotheekbereidingen worden verwerkt voldoen aan een van de vigerende farmacopees maar weinig apothekers daadwerkelijk laboratoriumonderzoek uitvoeren. In plaats daarvan vindt doorgaans administratieve vrijgifte plaats, een systeem waarbij de identiteit en de kwaliteit van de ingekochte grondstoffen en uitgangsmaterialen worden vastgesteld aan de hand van een door de leverancier beschikbaar gestelde analysecertificaat. Deze werkwijze is acceptabel wanneer wordt ingekocht bij een betrouwbare toeleverancier. Formeel moet de apotheker diens betrouwbaarheid zelf hebben vastgesteld, maar in de praktijk kan hij hiertoe gebruik maken van de rapporten [44] die door een auditteam van de beroepsgroep zijn opgesteld in het kader van centrale toetsing van toeleveranciers door de beroepsgroepen KNMP en NVZA. De administratieve vrijgifte wordt in het documentatiesysteem van de apotheek vastgelegd, maar het is niet nodig dat het analysecertificaat op papier in de apotheek aanwezig is. Het moet wel kunnen worden geraadpleegd, maar bij de meeste betrouwbare leveranciers kan dit via internet. Verpakkingsmaterialen zijn ook uitgangsmaterialen waarvan de kwaliteit in orde moet zijn, zeker waar het gaat om primaire verpakkingen die in direct contact staan met het geneesmiddel. Een aantal verpakkingsleveranciers is daarom ook als betrouwbare leverancier beoordeeld, en bepaalde verpakkingsmaterialen worden door de beroepsgroep centraal gekeurd [45], [46].

44. Keuringsbeleid

In het keuringsbeleid is vastgelegd welke bereiding met welke frequentie wordt gecontroleerd op welke parameters. Verschillende overwegingen spelen daarbij een rol, zoals technische moeilijkheidsgraad, type toedieningsvorm en/of toedieningsroute, therapeutische breedte en dergelijke. Het keuringsbeleid wordt zó geformuleerd, dat het een beeld geeft van de kwaliteit van de geproduceerde geneesmiddelen. Op basis van een risico-inschatting wordt vastgelegd welke voorraadbereidingen routinematig moeten worden gecontroleerd en met welke frequentie. Historische gegevens kunnen daarbij dienen ter onderbouwing [47]. Bij het vaststellen van een keuringsbeleid voor individuele bereidingen volgens niet-gestandaardiseerd voorschrift heeft voorafgaande validatie van de bereidingswijze van de farmaceutische vorm de voorkeur, maar dit is niet altijd haalbaar.

Individuele bereidingen kunnen echter ook, gegroepeerd per farmaceutische vorm en/of bereidingswijze, met een vastgelegde frequentie analytisch worden onderzocht. Zie 17 validatie farmaceutische vorm. Waar nodig wordt hiervoor dan een overmaat bereid. Het betreffende preparaat wordt dan bereid als een normale individuele bereiding, maar een gedeelte wordt gereserveerd voor analytisch onderzoek.

45. Recall

De recall van een in de apotheek bereid geneesmiddel is bijzonder omdat het initiatief om een apotheekbereiding terug te roepen, anders dan bij een handelsproduct, bij de apotheker zelf ligt. In de apotheek is hiervoor een procedure beschikbaar. Globaal komt deze er op neer dat bij constatering van een tekortkoming of klacht eerst de ernst wordt beoordeeld, en het daarmee samenhangende risico voor de patiënt. Daarbij wordt ook een inschatting gemaakt van de omvang van het risico: hoeveel eenheden zijn er uitgegeven, hoeveel patiënten zijn er bij de tekortkoming betrokken enzovoort. Theoretisch lopen meer patiënten risico bij een voorraadbereiding dan bij een individuele bereiding. Zo nodig kan advies worden ingewonnen bij derden omtrent de mogelijke gevolgen om de juiste koers te bepalen. Afhankelijk van de ernst wordt contact opgenomen met IGZ over de te nemen maatregelen. Wanneer de inschatting is dat er een onacceptabel risico voor de patiënt ontstaat, wordt een recall gedaan [48].

46. Zelfinspectie

Zelfinspectie ofwel een eigen beoordeling is een systematische controle om vast te stellen of aan alle aspecten van het kwaliteitssysteem (zoals vastgelegd in het kwaliteitshandboek van de apotheek) wordt voldaan, en om fouten en afwijkingen op te sporen. Een eigen beoordeling kan worden uitgevoerd door:

- een taakgerichte beoordeling op de werkvloer;
- een systembeoordeling, waarbij stelselmatig de paragrafen van het kwaliteitshandboek worden nagelopen;
- een verticale beoordeling, waarbij bijvoorbeeld een bereidingsprotocol of een validatierapport als uitgangspunt dient en waar bij de totale gang van zaken wordt nagegaan.

Een veel toegepaste manier om een taakgerichte zelfinspectie van de apotheek bereiding uit te voeren is de kwaliteit daarvan te volgen door middel van trendanalyses van historische bereidingsgegevens.

47. Toetsing

Onafhankelijke toetsing van het kwaliteitssysteem van de apotheek kan worden uitgevoerd door diverse certificerende instanties. Deze instanties toetsen het volledige kwaliteitssysteem van de apotheek, inclusief de apotheekbereiding. De kwaliteit van de apotheekbereiding wordt daarbij getoetst via inhoudelijke kwaliteitsindicatoren, als onderdeel van het geheel van de geleverde farmaceutische zorg. Een bijzondere vorm van onafhankelijke toetsing op bereidingsniveau is de externe analytische controle van in de eigen apotheek bereide preparaten. Hiertoe kan worden deelgenomen aan verschillende vormen van ringonderzoek. Veel regionale apotheeklaboratoria (RAL's) organiseren dergelijke vormen van onderzoek, waarbij de kwaliteit van de ingezonden preparaten onderling kan worden vergeleken. Ook de LNA-preparatencontrole van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers is een dergelijke vorm van ringonderzoek, waarbij behalve naar de technische kwaliteit ook naar verpakking en etikettering van de ingezonden monsters wordt gekeken.

7 REFERENTIES

7.1 Literatuur

1. Lowey A, Melhorn S. Prescription assessment. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P. Practical Pharmaceutics. An international Guideline for the preparation, Care and Use of Medicinal products. Springer Verlag 2015: 7-24.
2. Buurma H, Smet PAGM de, Hoff OP van den et al. Frequency, nature and determinants of pharmac compounded medicines in Dutch community pharmacies. Pharm World Sci 2003;25:280-7].
3. Data en Feiten 2014. Stichting Farmaceutische Kengetallen, 's-Gravenhage 2015.
4. Formularium der Nederlandse apothekers. Vijfde herziene druk 2013. 's-Gravenhage, Koninklijk Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2013.
5. Bouwman-Boer Y, Schellekens R. Apotheekbereiding in de geneesmiddelenvoorziening. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 7-19.
6. The Rules Governing medicinal products in the European Union. Eudralex Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. European Commission Directive 2003/94/EC.
7. Goede praktijken bij de industriële bereiding van en de groothandel in geneesmiddelen. Regeling Geneesmiddelenwet 25 juni 2007, hoofdstuk 2.
8. Boom F, Doorne H van, Prins M. Aseptisch werken. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 554-65.
9. Z3 Aseptische Handelingen 2.0, herziening 5 juni 2013. In GMP-Ziekenhuisfarmacie. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Te raadplegen op www.nvza.nl.
10. Certificatieschema openbare apotheken. Stichting Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector. Utrecht, april 2009.
11. Geneesmiddelenwet 8 februari 2007, art. 18 lid 5.
12. Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO). Burgerlijk Wetboek, boek 7, afdeling 5, art. 446.
13. Kwaliteitswet Zorginstellingen, art. 2 lid 1.
14. Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 1-2.
15. Besluit Geneesmiddelenwet 19 maart 2007, art. 2-3.
16. Besluit Geneesmiddelenwet 19 maart 2007, art. 7g.
17. Pharmaceutical preparations (2619). European Pharmacopoeia, 8th edition. Strasbourg: Council of Europe; 2013.
18. Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, resolution CM/ResAP(2011)1.
19. Wagenaar R, Blois M de. Documentatie. Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 223-34.
20. Committee for medicinal products for human use (CHMP) (2010) Guidelines for the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, London. www.ema.europa.eu
21. Frijlink HW, Touw D, Woerdenbag H. Biopharmaceutics. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P. Practical Pharmaceutics. An international Guideline for the preparation, Care and Use of Medicinal products. Springer Verlag 2015: 323-46
22. ICH Guideline Q8: Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève. Te raadplegen op: www.ich.org.
23. ICH Guideline Q9: Quality Risk Management. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève. Te raadplegen op: www.ich.org.
24. Vromans H, Schellekens R. Ontwerpen. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2009:315-26.
25. Bouwman-Boer Y, Crul M. Milieu. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Ed V. Bohn Stafleu van Loghum. Houten, 2009: 77-82.
26. Zie 19, pag. 222-3.
27. ICH Guideline Q10: Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève. Te raadplegen op: www.ich.org.
28. Blois, M de, Bouwman-Boer Y. Kwaliteitszorg. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 92-4.
29. Besluit opleiding en deskundigheidsgebied apothekersassistent dd. 23 september 1997, art. 3.

30. Crul M, Bouwman-Boer Y. Arbeidsomstandigheden. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:125-45.
31. Arbocatalogus apotheken. Stichting Bedrijfsfonds Apotheken (SBA), Nieuwegein, juli 2011.
32. Risico Instrument Farmaceutische stoffen (RIFaS). www.rifas.nl
33. Boeke W, Prins M, Asperen J van. Ruimten en installaties. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 156-8.
34. Zie 6, Annex 1
35. Zie 33, 152-5.
36. Zie 19, 221-2.
37. Zie 19, 239-46.
38. Lange R, Wagenaar R. Productie. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 280.
39. Zie 19, 235-8
40. Bouwman-Boer Y, Woerdenbag H. Stabiliteit. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:483-512.
41. Zie 38, 283-4.
42. Zie 38, 280-2
43. Hartigh, J den, Okel E. Uitbesteding. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:291
44. Zie 43, 291-2.
45. Wagenaar R. Productzorg: deugdelijke verpakkingen. Pharm Weekbl 2013;148(10):25.
46. Jong A de, Bouwman-Boer Y. Verpakkingen. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C, et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:476-8.
47. Zie 38, 286-7.
48. Touw D, van Rooij H, van Asperen J. Klachten. In: Bouwman-Boer Y, Le Brun P, Oussoren C et al. Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:301-6.

7.2 Implementatie

Ter implementatie van de KNMP-richtlijn Bereiden kan waar van toepassing gebruik gemaakt worden van de voorbeeld-procedures van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers, te raadplegen op www.kennisbank.knmp.nl:

Bij 2 Farmaceutische zorg met apotheekbereidingen

- LNA-procedures Productzorg, Beoordeling aanvraag (serie)

Bij 3.1 Kwaliteitsmanagement, met betrekking tot ontwerp:

- LNA-procedures Bereiding, Toedieningsvormen (serie)
- LNA-procedures Productzorg, Aanpassing vast naar vloeibaar (serie)
- LNA-procedures Productzorg, Sondevoeding en geneesmiddelen (serie)

Bij 3.2 Personeel, met betrekking tot Arbo en veiligheid:

- LNA-procedures Productzorg, Arbo en gevaarlijke stoffen (serie)
- LNA-procedures Productzorg, BHV (serie)

Bij 3.3 Ruimten en apparatuur:

- LNA procedures Productzorg, Gebouwen en apparatuur (serie)

Bij 3.4 Documentatie:

- LNA-procedures Productzorg, Documentatie (serie)
- LNA-procedures Bereiding, Documentatie (serie)

Bij 3.5 Bereiding

- LNA-procedures Bereiding, Basishandelingen (serie)
- LNA-procedures Bereiding, Toedieningsvormen (serie)

Bij 3.6 Kwaliteitsbewaking, met betrekking tot 2.6.1 Kwaliteitscontrole:

- LNA-procedures Bereiding, Kwaliteitsbewaking (serie)
- Auditverslagen van grondstof- en verpakingsleveranciers (te vinden op www.knmp.nl)

Bij 3.6 Kwaliteitsbewaking, met betrekking tot 2.6.2 Uitgangsmaterialen:

- LNA procedures Bereiding, Bewaring grondstoffen (serie)
- LNA procedures Productzorg, Water in de apotheek (serie)

Bij 3.8 Klachtenbehandeling en terugroepen van producten:

- LNA procedures Productzorg, serie Ter hand stellen: procedure Recall



KNMP

Alexanderstraat 11

2514 JLDen Haag

T 070 373 73 73

F 070 310 65 30

www.knmp.nl