

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 apotheekbereiding

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 apotheekbereiding 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 apotheekbereiding een bescheiden plaats in de farmaceutische zorgverlening. Onderzoek liet zien dat apotheekbereidingen 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 apotheekbereidingen 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 apotheekbereidingen al vele jaren vrij stabiel rond 4,5 tot 5 miljoen.

Het belang van de apotheekbereiding wordt echter niet zozeer bepaald door het aantal, als wel door de redenen waarom deze ter hand worden gesteld. Blijkens [2] vervullen apotheekbereidingen een belangrijke rol in de dermatotherapie. Bij apotheekbereidingen gaat het in 62,1% van de gevallen om dermatica, bij geregistreerde handelspreparaten gaat het in slechts 5,3% om een dermaticum. Daarnaast wordt apotheekbereiding relatief vaak ingezet voor vloeibare orale toedieningsvormen en voor KNO-preparaten. Daarbij blijkt dat apotheekbereidingen 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 geringer 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. Bepalingmethoden 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.