

Organisatie apotheekbereiding

Datum

Oktober 2022 (eerste uitgave juni 2011; tweede volledige herziening juli 2017)

Samenvatting

Beoordeel de noodzaak voor een apotheekbereiding op meerwaarde voor de patiënt
Kies tussen zelf bereiden, een doorgeleverde bereiding of overdracht van het recept
Overeenkomsten voor doorleveren en samenwerken

Inleiding

De farmaceutische industrie voorziet niet in alle geneesmiddelen. Bepaalde stoffen die effectief zijn bij een ziekte, zijn niet altijd als geneesmiddel beschikbaar. Ook zijn veel industriële geneesmiddelen (tijdelijk) niet of niet meer in de juiste sterkte of vorm te verkrijgen. In die situaties kan apotheekbereiding een manier zijn om te voorzien in de farmacotherapeutische zorgvraag van de patiënt. Apotheken mogen voor hun eigen patiënten geneesmiddelen bereiden, maar kunnen ook op andere manieren in de vraag naar een apotheekbereiding voorzien. Deze mededeling zet de verschillende mogelijkheden op een rij, waarbij de achtergronden in enkele bijlagen worden toegelicht. De consequenties voor niet-bereidende apotheken worden nader toegelicht in de LNA-mededeling: '[Doorgeleverde bereidingen: inkoop](#)^[160901lnam.html]'.

Beoordeling aanvraag

Een apotheekbereiding moet meerwaarde bieden in de zorg voor de patiënt. De behandelend apotheker zal de meerwaarde van een apotheekbereiding daarom moeten beoordelen in het licht van de zorgbehoefte van de patiënt. Hij zal, samen met de voorschrijver en misschien ook de patiënt zelf, de noodzaak van de beschikbaarheid van een geneesmiddel moeten afwegen tegen het risico dat de patiënt loopt als hij het middel niet zou krijgen. Soms kan dan de beschikbaarheid van een middel belangrijker blijken dan de hoogst haalbare kwaliteit. Er zijn verschillende situaties waarin een apotheekbereiding kan zijn aangewezen:

- er is geen handelspreparaat beschikbaar;
- er is wel een handelspreparaat, maar niet in de juiste sterkte;
- er is wel een handelspreparaat, maar niet in de juiste farmaceutische vorm;
- er is sprake van meerwaarde boven een handelspreparaat. De meerwaarde van een apotheekbereiding kan op een aantal terreinen tot uiting komen en wordt nader toegelicht in [Bijlage 1 Meerwaarde apotheekbereiding](#)^[#bijlage-1-meerwaarde-apotheekbereiding].

Bij de beoordeling van een aanvraag voor een apotheekbereiding kunnen de LNA-procedures 'Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding' ([gestandaardiseerd](#)^[./LNA-procedures_productzorg/Beoordelen_aanvraag/P014.html]) en [niet-gestandaardiseerd](#)^[./LNA-procedures_productzorg/Beoordelen_aanvraag/P013.html]) behulpzaam zijn. Op het bij deze procedures behorende 'Beoordelingsformulier aanvraag voor apotheekbereiding' (gestandaardiseerd en niet-gestandaardiseerd) kunnen de argumenten worden vastgelegd.

Keuzes

Wanneer het besluit om de patiënt te behandelen met een apotheekbereiding genomen is, dan staat de behandelend apotheker voor de keuze om het preparaat zelf te bereiden of om hiervoor een collega in te schakelen. Schakelt hij een

collega in, dan kan hij de apotheekbereiding laten maken door zijn bereidende collega door het recept over te dragen. In een aantal gevallen kan hij de bereiding ook betrekken als doorgeleverde bereiding. De verschillende mogelijkheden zijn schematisch weergegeven in [Bijlage 2](#) [[#bijlage-2-keuzes-bij-aanvraag-apotheekbereiding](#)], en worden hieronder besproken.

Bereiden voor eigen patiënten

Apothekers hebben in de Geneesmiddelenwet [1] de bevoegdheid gekregen om geneesmiddelen te bereiden. Deze bevoegdheid is beperkt tot het bereiden op kleine schaal ten behoeve van terhandstelling in een apotheek. Door de wetgever wordt hieronder verstaan dat het moet gaan om een verstrekking aan enkele tot circa 50 unieke patiënten per maand bij langdurig gebruik, of om verstrekking aan tot circa 150 patiënten per maand bij kortdurend gebruik. Zie voor meer achtergronden [Bijlage 6 Bereiden op kleine schaal](#) [[#bijlage-6-bereiden-op-kleine-schaal](#)]. Zolang het aantal patiënten beperkt blijft, is ook het afbreukrisico relatief klein. Vandaar dat de wetgever alleen een uitzondering maakt voor patiënten van de eigen apotheek. Daarmee is apotheekbereiding een bijzondere vorm van farmaceutische zorg, die apothekers verlenen aan hun eigen patiënten als er geen passend geregistreerd handelspreparaat beschikbaar is. In de praktijk betekent dit het bereiden voor eigen patiënten, waarmee op basis van een aangeboden recept een behandelrelatie bestaat. Om de kwaliteit van apotheekbereidingen zoveel mogelijk te garanderen zijn er voor het bereiden voor eigen patiënten beroepsrichtlijnen ontwikkeld: voor openbare apotheken geldt de KNMP-Richtlijn Bereiden [2] en voor ziekenhuisapotheken geldt de GMP-Ziekenhuisfarmacie (GMP-Z) [3]. Zie ook [Bijlage 3 Bereiden voor eigen patiënten](#) [[#bijlage-3-bereiden-voor-eigen-pati-nten](#)].

Doorleveren

In de praktijk bereiden veel apothekers niet (meer) zelf, maar betrekken de apotheekbereidingen voor hun patiënten bij bereidende apotheken zonder daarbij het recept over te dragen. Er is dan sprake van (collegiaal) doorleveren. Zonder handelsvergunning is dit strijdig met de Geneesmiddelenwet. Doorleveren wordt echter door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) gedoogd, als voldaan wordt aan een aantal voorwaarden. Deze voorwaarden zijn in augustus 2022 vastgelegd in de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' (verder: de Circulaire) [4,5] en zijn nader toegelicht in vijf Annexen [6-10] en in een QA (Questions & Answers) document [11]. Voor de bereidende apotheek, die apotheekbereidingen doorlevert, zijn deze voorwaarden toegelicht in [Bijlage 4](#) [[#bijlage-4-doorleveren-van-apotheekbereidingen](#)]. Voor de niet-bereidende apotheek, die zijn apotheekbereidingen als doorgeleverde bereiding inkoop, zijn de consequenties van de Circulaire toegelicht in de LNA mededeling '[./article/LNA-mededelingen/160901lnam.html](#)' [Doorgeleverde bereidingen: inkoop](#) [[160901lnam.html](#)] '[./article/LNA-mededelingen/160901lnam.html](#)'.

Overdracht recept

Lang niet iedere apotheekbereiding is als doorgeleverde bereiding beschikbaar. In dat geval kan de behandelend apotheker de bereiding uitbesteden. Hij moet dan het recept voor de apotheekbereiding overdragen aan een bereidende collega. Dit betekent echter dat hij ook alle aspecten die horen bij een reguliere terhandstelling overdraagt aan de bereidende collega, tenzij hij hier vooraf afspraken over maakt. Door het recept over te dragen is de bereidende apotheker niet gebonden aan de bepalingen van de Circulaire, en kan hij te werk gaan volgens de beroepsrichtlijnen, de KNMP-Richtlijn Bereiden of de GMP-Z [2, 3].

Voorbeeldovereenkomsten

Bij deze LNA-mededeling zijn twee voorbeeldovereenkomsten opgenomen. De Voorbeeldovereenkomst doorleveren apotheekbereidingen ([Bijlage 5A](#) [[160901.pdf](#)]) is bestemd voor de situatie dat de behandelende apotheek zonder het recept over te dragen doorgeleverde bereidingen betreft bij een bereidende apotheek, die deze bereidt volgens de voorwaarden van de Circulaire. Veel doorleverende apotheken hanteren eigen overeenkomsten met algemene voorwaarden. In situaties waarin dat niet het geval is kan de Voorbeeldovereenkomst praktisch zijn om de wederzijdse verantwoordelijkheden vast te leggen.

De Voorbeeldovereenkomst overdracht apotheekbereidingen ([Bijlage 5B](#) [[160902.pdf](#)]) is bestemd voor de situatie dat de behandelende apotheker het recept voor een apotheekbereiding overdraagt aan een bereidende collega. De bereidende apotheker is bij overdracht van het recept verantwoordelijk voor de volledige terhandstelling aan de patiënt. In verband

met de continuïteit van de farmaceutische zorg kan het praktischer zijn deze verantwoordelijkheid te delen met de behandelend apotheker. Er moeten dan onderling afspraken worden gemaakt over bijvoorbeeld de beoordeling van het recept, de medicatiebewaking en afhandeling van bewakingssignalen en over de begeleiding van de patiënt. Het advies is de wederzijdse verantwoordelijkheden vast te leggen in een overeenkomst. Wettelijk gezien behoudt de bereidende apotheker echter de eindverantwoordelijkheid. Beide overeenkomsten bevatten een aantal onderwerpen die belangrijk zijn om schriftelijk vast te leggen. Het blijven echter voorbeelden, waarvan voor de lokale situatie kan worden afgeweken. De overeenkomsten zijn opgesteld in samenwerking met de afdeling Juridische Zaken van de KNMP.

Toezicht bij bereiden voor eigen patiënten

Apotheken die geneesmiddelen bereiden kunnen door IGJ getoetst worden. Daarbij maakt het niet uit of de apotheek bereidt voor zijn eigen patiënten of in opdracht van een collega, die het recept heeft overgedragen. Voor het toetsingskader van IGJ zijn de KNMP-Richtlijn Bereiden [2], respectievelijk de GMP-Z [3] leidend. Wanneer een behandelend apotheker structureel recepten overdraagt aan een bereidende collega is het aan te raden om onderling duidelijke afspraken te maken over het kwaliteitsniveau waarop de bereidingen worden uitgevoerd, en dit vast te leggen in de overeenkomst ([Bijlage 5B](#), [160902.pdf]).

Een behandelend apotheker die de kwaliteit van de bereidende apotheek wil beoordelen kan, als dit een ziekenhuisapotheek is, terecht op www.igj.nl (ga naar Actueel > Publicaties, en kies in het volgende zoekscherm bij type instelling: apotheek, ziekenhuis). Hier is te vinden welke ziekenhuisapotheken naar het oordeel van IGJ voldoen aan de GMP-Z. Voor openbare apotheken is de HKZ-certificatie maatgevend. Op www.apotheek.nl is in het kwaliteitsprofiel van een apotheek zichtbaar of een apotheek is gecertificeerd conform HKZ.

Toezicht bij doorleveren

Voor bereidende apotheken die doorgeleverde bereidingen leveren is het toezicht anders geregeld. Doorleverende apotheken moeten voldoen aan de voorwaarden van de Circulaire en IGJ benadrukt dat wanneer zij constateert dat deze voorwaarden niet worden nageleefd, zij handhavend kan optreden. De inspectie houdt hier op verschillende wijzen toezicht op.

Allereerst voert IGJ GMP-inspecties uit in het veld. De rapportages van inspectiebezoeken aan apotheken die apotheekbereidingen doorleveren zijn openbaar. Op de site van IGJ zijn de verslagen van de inspectierapporten terug te vinden op www.igj.nl (ga naar Actueel > Publicaties, en kies in het volgende zoekscherm bij type instelling: apotheek, grootbereider).

Daarnaast zal de IGJ de in de G-Standaard opgenomen doorgeleverde bereidingen monitoren en middels een risicomodel toetsen of deze aan de voorwaarden van de Circulaire voldoen. Indien nodig zal de inspectie de bijbehorende product-dossiers opvragen.

Tot slot zijn er in opdracht van IGJ verschillende onderzoeken uitgevoerd die ingaan op de kwaliteit van doorgeleverde bereidingen en de organisatie daarvan [12, 13].

Bijlage 1 Meerwaarde apotheekbereiding

Inleiding

Ogenschijnlijk kleine verschillen tussen een apotheekbereiding en een handelsproduct kunnen voor de behandeling van een patiënt veel uitmaken. Hierdoor kan een bepaalde apotheekbereiding tot betere zorg leiden en zo meerwaarde hebben boven een ogenschijnlijk overeenkomstig handelsproduct.

Om de meerwaarde van een apotheekbereiding zo systematisch en transparant mogelijk te kunnen beoordelen, wordt de vergelijking met het handelsproduct gemaakt aan de hand van drie criteria: de farmacotherapeutische meerwaarde, het gebruiksgemak en de procesveiligheid. Dit wijkt af van de criteria om een apotheekbereiding als doorgeleverde bereiding toe te laten, waarvoor IGJ uitsluitend de farmacotherapeutische meerwaarde meeweegt. Klinische argumenten zijn daarvoor de basis.

Farmacotherapeutische meerwaarde

De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt bepaald door de balans tussen de gunstige en ongunstige farmacotherapeutische effecten (de benefit/risk ratio). De therapeutische waarde van een bepaalde apotheekbereiding kan soms groter zijn dan van een vergelijkbaar handelsproduct, en is evident als er überhaupt geen geregistreerd alternatief beschikbaar is.

- Voorbeeld 1: Voor de behandeling van epilepsie zijn fenytoïnetabletten in verschillende sterkten verkrijgbaar als handelspreparaat. Bij pediatrische toepassing kan de voorgeschreven dosis daarmee niet worden bereikt. Nog los van het feit dat zuigelingen en jonge kinderen geen tabletten kunnen slikken, gaat de voorkeur uit naar een vloeibare vorm omdat daarmee iedere gewenste dosering is af te meten. Vanuit klinisch oogpunt heeft de suspensie daardoor meerwaarde voor de therapie, doordat de medicatieveiligheid toeneemt.
- Voorbeeld 2: op plaatsten waar gewerkt wordt met fluorwaterstofzuur moet Calciumgluconaatgel 2,5% preventief beschikbaar zijn, om zo nodig huidbeschadigingen te kunnen behandelen. Er is geen geregistreerd product beschikbaar, zodat de apotheekbereiding hier een onbetwiste therapeutische meerwaarde heeft.

Gebruiksgemak en gebruiksvriendelijkheid

De therapietrouw van de patiënt kan sterk afhankelijk zijn van het gebruiksgemak en/of de gebruiksvriendelijkheid van het geneesmiddel. Factoren die daarbij een rol spelen zijn bijvoorbeeld doseringsfrequentie, frequentie van toediening, toedieningsvorm, smaak, verpakking. Gebruiksgemak en gebruiksvriendelijkheid kunnen de therapietrouw en de veiligheid van de toepassing beïnvloeden. Het ene product kan op grond van een groter gebruiksgemak de voorkeur hebben boven een ander product, ondanks dat het om hetzelfde farmacon, dezelfde toedieningsweg en -vorm en dezelfde concentratie gaat.

- Voorbeeld 3: Het handelsproduct pilocarpine-oogdruppels heeft een pH van 4 en geeft daardoor bij veel patiënten irritatie. De patiënt heeft dagelijks met dit ongunstige effect te maken omdat deze oogdruppels chronisch worden gebruikt. Pilocarpine-oogdruppels 1%; 2%; 3%; 4% FNA hebben een gecorrigeerde pH (van 6,5) waardoor zij veel minder irriteren en daardoor veel gebruiksvriendelijker zijn. Dit verhoogt de therapietrouw van de patiënt waardoor bij het FNA-preparaat sprake is van therapeutische meerwaarde boven het handelsproduct.
- Voorbeeld 4: Voor een patiënt die bepaalde handelstabletten niet kan slikken, maakt de apotheek capsules waarvan de patiënt de inhoud door zijn voedsel kan mengen. Het gebruiksgemak van in de apotheek bereide capsules is voor die patiënt groter dan van het handelsproduct. Ook leidt dit tot een verhoogde therapietrouw, waardoor er sprake is van klinische meerwaarde.

Procesveiligheid

Onder procesveiligheid wordt de veiligheid van het zorgproces verstaan, waarvan de toediening van het geneesmiddel een onderdeel is. Het kan gaan om toediening in het ziekenhuis of thuis, door verpleegkundigen, mantelzorgers of de patiënt zelf. Het voor toediening gereedmaken (VTGM) van parenteralia in het ziekenhuis wordt veiliger als de kans wordt verkleind dat de verpleegkundige fouten maakt bij het VTGM. De kans op fouten daalt als de uit te voeren berekeningen worden vereenvoudigd. Door het aantal handelingen te beperken, daalt de kans op fouten en is er minder risico op microbiologische contaminatie.

- Voorbeeld 5: In ziekenhuisapotheken wordt op de afdelingen bij voorkeur de zelf bereide combinatie bupivacaïne met sufentanil als RTU/RTA-preparaat (ready to use/ready to administer) gebruikt. Bij behandeling met de afzonderlijke handelspreparaten met bupivacaïne en sufentanil in flacons en-of ampullen, moeten de injectievloeistoffen bij VTGM gecombineerd worden. Het risico dat hierbij een fout wordt gemaakt is groter dan wanneer beide werkzame stoffen vooraf zijn gecombineerd [14]. Hierdoor is er bij het RTU- of RTA-preparaat sprake van een grotere procesveiligheid. Doordat de kans op fouten bij de combinatie geringer is, vergroot het RTU- of RTA-preparaat de medicatieveiligheid ten opzichte van de twee afzonderlijke handelsproducten.

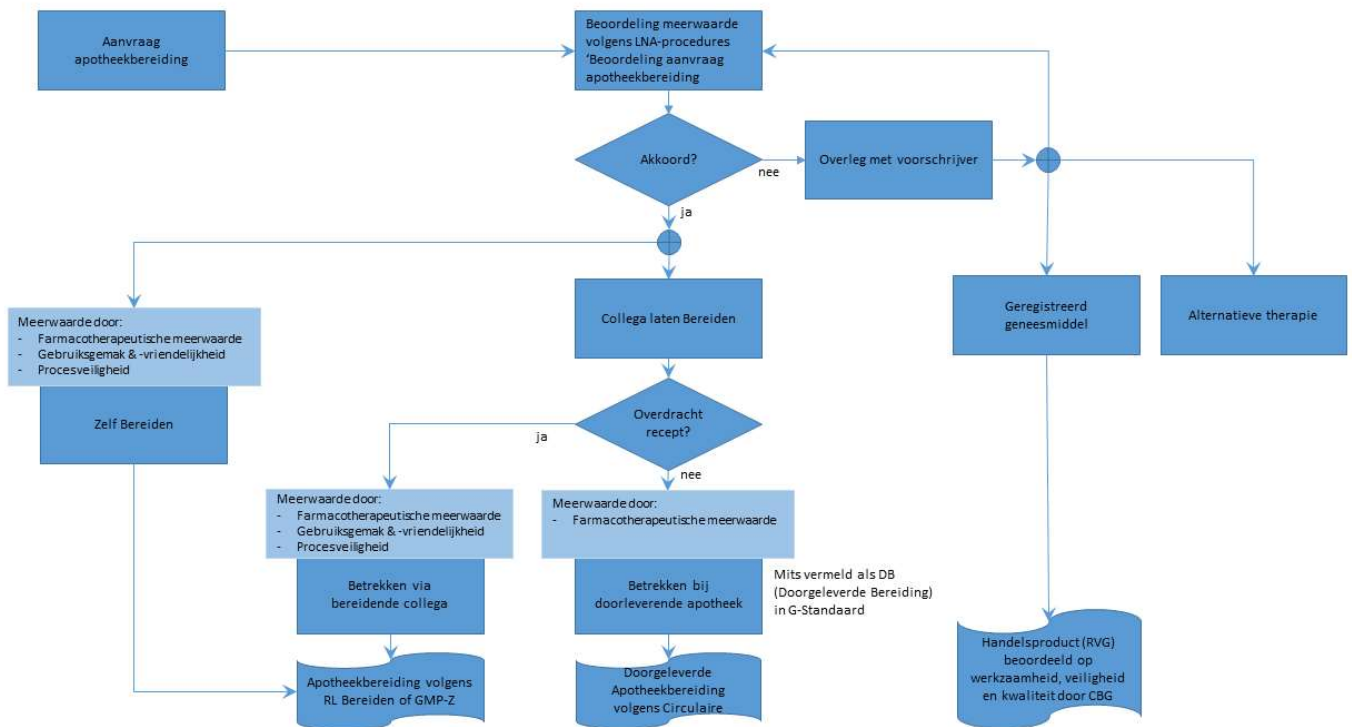
Onderbouwing

Het oordeel over (non-)equivalentie kan onderbouwd worden op landelijk niveau of op regionaal, plaatselijk of individueel niveau. Hoe minder breed onderbouwd, des te zwakker staan de behandelaar en de patiënt die van mening zijn dat de apotheekbereiding beter is dan het 'geregistreerd adequaat alternatief'. De apotheker moet er daarom voor zorgen dat hij de juiste deskundigen betreft bij zijn beoordeling. Voor de therapeutische waarde zijn dat artsen. Landelijke richtlijnen zoals NHG-standaarden, Richtlijnen van specialistenverenigingen, Dermatica op Recept en het Farmacotherapeutisch Kompas zijn meestal het uitgangspunt.

Voor het gebruiksgemak en de gebruiksvriendelijkheid zijn de deskundigen naast artsen ook de patiënten en hun

organisaties. Voor de procesveiligheid zijn het verpleegkundigen en veiligheidsdeskundigen en hun organisaties. Het LNA raadt apothekers aan de beoordeling van de meerwaarde zo transparant mogelijk uit te voeren op grond van de drie genoemde criteria en de beoordeling te onderbouwen met valide argumenten. Door de beoordeling en de uitkomst daarvan goed te documenteren wordt de meerwaarde van een apotheekbereiding aantoonbaar gemaakt en moet een apotheekbereiding mogelijk zijn. De LNA-procedure '[Beoordeling aanvraag voor apotheekbereiding, niet-gestandaardiseerd](#)' [[LNA-procedures_productzorg/Beoordelen_aanvraag/P013.html](#)], ondersteunt het beoordelingsproces. Hetzelfde raadt het LNA aan voor een eventuele discussie met zorgverzekeraars. Die situatie kan daar ingewikkelder zijn, omdat zorgverzekeraars vergoeding ook kunnen weigeren op grond van (andere) criteria die met de farmacotherapie niets te maken hebben.

Bijlage 2 Keuzes bij aanvraag apotheekbereiding



Bijlage 3 Bereiden voor eigen patiënten

Inleiding

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 [15]. Deze uitzondering geldt alleen voor de bereiding van geneesmiddelen voor eigen patiënten, met inbegrip van de bereiding van geneesmiddelen voor patiënten van wie een collega het recept heeft overgedragen. De wetgever beperkt zich in het Besluit Geneesmiddelenwet tot het stellen van eisen waaraan apotheekbereidingen moeten voldoen, zoals het gehalte werkzaam bestanddeel [16]. Er worden geen regels gesteld aan de manier waarop de bereiding moet plaatsvinden. Wettelijk is alleen vastgelegd dat er goede zorg moet worden geleverd.

Goede zorg

De patiënt moet goede zorg krijgen. De overheid heeft daarom in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) vastgelegd wat dit precies betekent. Met goede zorg wordt zorg bedoeld van goede kwaliteit en goed niveau, die veilig, doeltreffend, doelmatig en cliëntgericht is, tijdig wordt verleend en is afgestemd op de reële behoefte van de cliënt. De zorgverlener -lees: de apotheker- moet daarbij handelen in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiend uit de voor hem geldende professionele standaarden. Bovendien moet de zorgverlener de rechten van de cliënt zorgvuldig in acht nemen en de cliënt met respect behandelen [17].

Bereiden is zorg verlenen

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 [18]. Daarbij staat de meerwaarde van de apotheekbereiding voorop: de zorg voor de patiënt moet werkelijk met de bereiding zijn gediend. Zie hiervoor [Bijlage 1 Meerwaarde apotheekbereiding](#).^[#bijlage-1-meerwaarde-apotheekbereiding].

Professionele standaarden

De apotheker is voor de invulling van goede zorg aangewezen op de professionele standaarden die binnen zijn beroepsgroep gelden. Wanneer een apotheker dus geneesmiddelen bereidt, ongeacht of hij dit doet voor zijn eigen patiënten of op basis van een recept dat hem is overgedragen door een niet-bereidende collega, dan moet hij dit doen volgens de KNMP-Richtlijn Bereiden [4] (in de openbare apotheek) of volgens de GMP-Z [3] (in de ziekenhuisapotheek). Beide beroepsrichtlijnen gaan in op wat er vanuit oogpunt van kwaliteit van de apotheker wordt geleverd op het terrein van apotheekbereiding.

Rationaliteit en uitvoerbaarheid

Voordat hij gaat bereiden zal een apotheker eerst nagaan of een apotheekbereiding voldoende rationeel is [19]. De balans tussen werkzaamheid en veiligheid van het middel moet vaststaan en liefst kunnen worden onderbouwd. Daarbij neemt de apotheker in zijn overwegingen mee wat hij weet over de therapeutische en biofarmaceutische eigenschappen van het middel. Ook laat hij meewegen of de bereiding zal worden uitgevoerd voor één patiënt, of dat het een voorraadbereiding is voor meerdere patiënten, waarbij het afbreukrisico groter wordt. Daarnaast moet de bereiding in technische zin haalbaar en uitvoerbaar zijn. Er moet een formulering opgesteld kunnen worden die een voldoende stabiel product oplevert, de juiste grondstoffen moeten beschikbaar zijn in de juiste kwaliteit, de juiste apparatuur moet aanwezig zijn en hij moet over de juiste kennis beschikken. En uiteraard moet de bereiding veilig uit te voeren zijn door de bereider [20].

Apothekersvrijstelling in de Rijksoctrooiwet

In 2019 is in de Rijksoctrooiwet 1995 (artikel 53, lid 3) een apothekersvrijstelling opgenomen. Deze vrijstelling is bedoeld voor de bereiding van geneesmiddelen waarop een octrooi rust, en geldt alleen voor direct gebruik door een individuele patiënt en op medisch voorschrift.

Een apotheker mag daardoor in individuele gevallen een geoctrooieerd geneesmiddel zelf bereiden, bijvoorbeeld wanneer een geschikte dosering of toedieningswijze niet beschikbaar is. De uitzondering is niet bedoeld om op structurele schaal een geoctrooieerd geneesmiddel te bereiden, omdat zo het recht van de octrooihouder zou worden uitgehold.

Beroepsrichtlijnen

Voor het bereiden van geneesmiddelen is internationaal de GMP (Good Manufacturing Practices) richtinggevend [21]. De GMP is echter opgesteld voor de industriële bereidingsomgeving, en past minder goed bij de bereidingsprocessen en de schaalgrootte van de (ziekenhuis)apotheek.

De GMP-Z legt de bepalingen van de GMP daarom uit voor de situatie van de ziekenhuisapotheek. Omdat de GMP niet alle bereidingsprocessen uit de ziekenhuisapotheek bestrijkt, is aan de GMP-Z bovendien een aantal extra hoofdstukken toegevoegd, met als onderwerpen:

- Z1: Beoordeling aanvraag en ontwerp kwaliteit van apotheekbereidingen;
- Z2: Individuele bereidingen;
- Z3: Aseptische handelingen (VTGM);
- Z4: Handelingen met risicovolle en producten.

Tezamen met deze Z-hoofdstukken beschrijft de GMP-Z wel het gehele bereidingsproces in de ziekenhuisapotheek. Voor de openbare apotheek is dit opgelost met de Richtlijn Bereiden [18], waarin de relevante principes uit de GMP zijn vertaald naar de specifieke en kleinschalige bereidingsprocessen van de openbare apotheek. Omdat in de apotheek ook aan de Arbo-wetgeving moet worden voldaan, zijn bovendien enkele Arbo-gerelateerde richtlijnen toegevoegd.

Bijlage 4 Doorleveren van apotheekbereidingen

Inleiding

Wanneer een apotheek geneesmiddelen bereidt voor een andere apotheek zonder dat het recept wordt overgedragen, is er sprake van (collegiaal) doorleveren van apotheekbereidingen, kortweg doorleveren. In de wet [1] is alleen sprake van bereiden voor eigen patiënten en niet van doorleveren. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zal niet handhavend optreden wanneer aan een aantal voorwaarden is voldaan. Deze voorwaarden zijn per 22 augustus 2016 vastgelegd in de IGJ-Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' (verder: de Circulaire) [4,5]. Hierna wordt een aantal aandachtspunten voor de bereidende apotheek die geneesmiddelen doorlevert nader besproken.

Voorwaarden

IGJ noemt in de Circulaire zes voorwaarden om een geneesmiddel onderling te mogen doorleveren, die kort op het volgende neerkomen:

1. Er is geen geregistreerd adequaat alternatief (commercieel) beschikbaar;
2. Het doorgeleverde preparaat moet aangemeld worden bij de G-Standaard;
3. Er is een productdossier beschikbaar;
4. Productie vindt plaats volgens GMP;
5. De farmacovigilantie moet geregeld zijn;
6. Er mag geen reclame worden gemaakt.

Annexen

De reikwijdte van de nieuwe Circulaire is met deze zes eisen in grote trekken duidelijk. Vier van de zes voorwaarden, zoals het voldoen aan GMP of de aanwezigheid van een productdossier, waren ook al opgenomen in de Circulaire van 2007. De definitie van een geregistreerd adequaat alternatief en de eis voor farmacovigilantie zijn nieuw. IGJ gaat nader op alle voorwaarden in middels een aantal Annexen. Deze zijn inmiddels gepubliceerd op de website van IGJ:

1. Geregistreerd adequaat alternatief [6]
2. Notificatie op productniveau [7]
- 3,4. Productdossier en GMP [8]
4. Farmacovigilantie [9]
5. Reclame en gunstbetoon [10]

Daarnaast is er een QA document (Questions & Answers) gepubliceerd waarin nog nader op een aantal onderwerpen wordt ingegaan [11].

Geregistreerd adequaat alternatief

De belangrijkste voorwaarde waaronder IGJ doorleveren toestaat is dat er geen 'geregistreerd adequaat alternatief' (commercieel) beschikbaar mag zijn. Doel hiervan is om oneerlijke concurrentie met de industrie te voorkomen. Deze voorwaarde beperkt de mogelijkheden van een bereidende apotheek om apotheekbereidingen als doorgeleverde bereiding te kunnen leveren aan collega's. Van een geregistreerd adequaat alternatief wordt door IGJ gesproken als het gaat om een in Nederland geregistreerd geneesmiddel met:

- dezelfde sterkte of een (andere) sterkte, waarmee de vereiste dosering ook kan worden bereikt;
- (nagenoeg) dezelfde werkzame stof (bijvoorbeeld andere zout- of estervormen);
- (nagenoeg) dezelfde toedieningsvorm (bijvoorbeeld tabletten naast capsules).

Hoewel de IGJ voorkeur heeft voor een binnen de EU geregistreerd geneesmiddel boven een apotheekbereiding, wordt in de Circulaire alleen gesproken over geneesmiddelen in Nederland. Dat niet wordt geëist om te kijken naar een geregistreerd equivalent in een andere EU-staat, is te beschouwen als een tegemoetkoming aan de praktijk. Buitenlandse producten hebben vaak een langere levertijd, het bestellen leidt tot veel administratieve lasten en buitenlandse producten worden door de zorgverzekeraar bij extramurale terhandstelling meestal niet vergoed.

Wanneer een geneesmiddelentekort optreedt, is het betreffende product niet (commercieel) beschikbaar. Daardoor er geen sprake is van een geregistreerd adequaat alternatief en is doorleveren toegestaan.

De definitie die IGJ hanteert voor een 'geregistreerd adequaat alternatief' laat blijken de toelichting in de betreffende Annex [6] slechts beperkt ruimte voor interpretatie. Een geregistreerd geneesmiddel heeft altijd de voorkeur, tenzij er een dwingende patiëntenbehoefte bestaat om een doorgeleverde bereiding toe te laten. Daarbij moet vaststaan dat deze bereiding in klinisch opzicht meerwaarde oplevert voor de patiënt, vergeleken met een vergelijkbaar

handelsproduct. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een apotheekbereiding minder bijwerkingen of overgevoeligheid geeft en zo veiliger is voor de patiënt (bijvoorbeeld bij een allergie voor een hulpstof of bij het slikken van één tablet in plaats van vier tabletten vanwege het niet kunnen slikken of als alternatief voor een sonde). Indien de individuele situatie vraagt om maatwerk, omdat bijv. sprake is van evidente therapieontrouw en andere oplossingen om dit te bevorderen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid, ontstaat daarmee automatisch op basis van patiëntafhankelijke medische factoren de klinische noodzaak, die nodig is om doorleveren te rechtvaardigen.

IGJ spreekt in verband met de klinische onderbouwing van de 'farmacotherapeutische rationale'. Hiermee wordt afgeweken van de term 'rationele farmacotherapie' zoals die onder meer wordt gebruikt in de Zorgverzekeringswet, wellicht omdat daarbij ook de kosteneffectiviteit een rol speelt. Binnen de beroepsgroep wordt met de term rationele farmacotherapie (of farmacotherapeutische rationaliteit) doorgaans gedoeld op de objectief meetbare benefit-risk afweging, die ten grondslag ligt aan de keuze voor een bepaalde therapie. De farmacotherapie kan breed of minder breed geaccepteerd zijn, waardoor er sprake is van meer of minder rationele farmacotherapie.

In [8] geeft IGJ aan onder de 'farmacotherapeutische rationale' de reden(en) te verstaan waarom een doorgeleverde bereiding therapeutisch zinvol is voor de patiënt. Hiertoe moet een risico-analyse en -afweging op farmacotherapeutisch vlak zijn uitgevoerd, waarin de werkzaamheid en veiligheid van de doorgeleverde bereiding voor het beoogde therapeutische doel in de beoogde patiëntenpopulatie zijn afgewogen. Wetenschappelijke literatuur moet de primaire bron zijn voor de onderbouwing van de rationale, maar ook landelijke behandelstandaarden zijn acceptabel omdat ook daarin doorgaans wordt uitgegaan van de huidige stand van de wetenschap.

G-Standaard

IGJ eist voor doorgeleverde bereidingen een notificatie op productniveau. Dit betekent dat doorgeleverde preparaten, aangemeld moeten worden voor de G-Standaard. In de Circulaire wordt expliciet gesproken van 'aanmelden' in plaats van bijvoorbeeld 'publicatie'. Hiermee wordt voorzien in het gat dat kan ontstaan tussen het moment van aanmelden en dat van feitelijke publicatie. Met het aanmelden en de opname van een product is voldaan aan de eis van de notificatieplicht. Vermelding in de G-Standaard maakt het voor apothekers mogelijk om bij collegiaal doorgeleverde bereidingen de medicatiebewaking, het logistieke proces en de vergoeding te organiseren via het AIS. Voor IGJ maakt de vermelding in de G-Standaard het mogelijk om marktinzicht te verkrijgen. Wanneer een doorgeleverde bereiding zich volgens overheidspartijen leent voor registratie, zal verkend worden of dit mogelijk is.

Voor individuele bereidingen die op naam gesteld zijn, wordt een uitzondering gemaakt ten aanzien van de notificatieplicht. In [7] wordt toegelicht dat de bereiding specifiek voor één patiënt moet worden verricht, waarbij vooraf moet vaststaan om welke patiënt het gaat.

Productdossier

Voor doorgeleverde bereidingen moet de bereidende apotheek over een productdossier beschikken. Deze eis werd ook gesteld in de Circulaire uit 2007. In het productdossier moeten de farmacotherapeutische rationaliteit, het ontwerp van de samenstelling en het bereidingsvoorschrift vastliggen. Zoals het RIVM constateert in [12] zijn de richtlijnen voor registratiedossiers te streng om te gebruiken voor de apotheekbereiding. IGJ heeft daarom in [8] per onderwerp aangegeven welke informatie voor een doorgeleverde bereiding minimaal in het productdossier aanwezig moet zijn, zoals de productie, de startmaterialen, de controle en de verpakking. Het uiterlijke voorkomen van het product mag niet de indruk wekken dat het om een geregistreerd geneesmiddel zou gaan. Alle betrokken partijen moeten zich bewust zijn van de ongeregistreerde status en de zwaardere verantwoordelijkheid ten aanzien van productkwaliteit. De bereidende apotheek is vrij om zelf inhoud te geven aan verpakking, bijsluiter en/of etiket.

Vermeldenswaard is verder dat de onderbouwing van de therapeutische rationaliteit door de bereidende apotheek per product kan plaatsvinden op populatieniveau. De bereidende apotheek heeft doorgaans onvoldoende inzage in het individuele patiëntendossier om een onderbouwing op patiëntniveau te kunnen geven. Het is niet toegestaan om een doorgeleverde bereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen bereiding, die vervolgens weer opnieuw wordt doorgeleverd. Dit verbod geldt niet wanneer een doorgeleverde bereiding wordt verwerkt in een bereiding voor eigen patiënten.

De vrijgiftecontrole van doorgeleverde bereidingen zou moeten voldoen aan de Ph.Eur.-monografie 2619 Pharmaceutical Preparations, en zou daarmee tests moeten omvatten op onder meer uiterlijk, identiteit, onzuiverheden, gehalte werkzaam bestanddeel en, indien van toepassing, gelijkmatigheid van doseereenheden. Voor individuele, magistrale bereidingen is dit niet goed te realiseren. Monografie 2619 laat echter ruimte voor situaties waarin dit vanwege een kleine chargegrootte of hoge urgentie niet praktisch is. Het is dan toegestaan op basis van een risico-inschatting andere methoden toe te passen om te garanderen dat toch een voldoende kwaliteitsniveau wordt behaald.

Voor de praktijk van de openbare- of ziekenhuisapothek beschrijft de LNA-procedure 'Productdossier' hoe de apotheker een productdossier kan opstellen, mede aan de hand van verschillende praktijkvoorbeelden. Zie voor meer informatie de LNA-procedure '[Productdossier](#) [[./LNA-procedures_productzorg/Documentatie/H031.html](#)]' met de tabel '[Rubrieken van het productdossier](#) [[./LNA-procedures_productzorg/Documentatie/D033.pdf](#)]'. Deze onderscheidt naast de niet-gestandaardiseerde (= individuele) bereiding ook de gestandaardiseerde bereiding. Gestandaardiseerde bereidingen zijn in deze tabel onderverdeeld in FNA en niet-FNA, resp. bereiden voor eigen patiënten en doorleveren.

GMP

Doorgeleverde bereidingen moeten bereid worden volgens de GMP, om zo te waarborgen dat het product van consistente kwaliteit is [8]. De EU-GMP beschrijft de processen voor de productie van grote charges voor de industriële bereidingsomgeving. In de kleinschaliger situatie van een bereidende apothek is de GMP niet altijd toepasbaar. Met een valide onderbouwing op basis van risico-analyses is het binnen de GMP echter mogelijk af te wijken van bepaalde eisen. In een dergelijk geval kan dus worden voldaan aan het circulaire kader. De onderbouwing van een afwijking zal van geval tot geval beoordeeld moeten worden.

Een bijzondere situatie doet zich voor als een bereidende apothek geconfronteerd wordt met een bereidingsproces waarin de beroepsrichtlijnen, de KNMP-Richtlijn Bereiden of de GMP-Ziekenhuisfarmacie (GMP-Z), beter voorzien dan de GMP. De GMP richtsnoeren zijn weliswaar een uitwerking van de kwaliteitszorgprincipes bij de productie van geneesmiddelen, maar zijn in essentie geschreven voor de industriële bereidingsomgeving. De EU-GMP gaat maar zeer beperkt in op processen waarbij aseptische handelingen nodig zijn. De GMP-Z en de Richtlijn Bereiden doen dit wel, met onder meer de mogelijkheid van voorafgaande validatie van het bereidingsproces per farmaceutische vorm of per type handeling.

De EU-GMP gaat hoofdzakelijk over het bereidings- of productieproces, slechts gedeeltelijk over het ontwerp en niet over de farmacotherapie. De noodzaak om deze aspecten in de EU-GMP te beschrijven ontbreekt, omdat beslissingen over de therapeutische ratio en het ontwerp al in een eerder stadium zijn genomen en bij de productie een ondergeschikte rol spelen. De GMP-Z en de Richtlijnen Bereiden gaan wel over alle drie de aspecten. In haar rapport van juni 2011 [13] erkent IGJ dan ook dat de EU-GMP op kleinschalige processen niet altijd toepasbaar is en dat de Richtlijnen Bereiden en de GMP-Z dan relevantere normen bieden. Indien een apothek niet kan voldoen aan de EU-GMP, dient het recept te worden overgedragen.

Farmacovigilantie

Nieuw in de Circulaire is dat IGJ bij doorleveren verwacht dat er een functionerend systeem bestaat waarmee gemelde bijwerkingen kunnen worden vastgelegd, beoordeeld en geanalyseerd. Zo moet er een verantwoordelijk persoon worden aangewezen en moet het farmacovigilantiesysteem ondersteund worden door een kwaliteitssysteem. In [9] geeft IGJ aan hoe het farmacovigilantie-systeem moet worden ingericht.

Voor het melden van bijwerkingen wordt in de Circulaire zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de bestaande praktijk ten aanzien van geregistreerde geneesmiddelen. Dit betekent in de praktijk dat de apotheker die een bijwerking constateert, dit doorgeeft aan het Lareb. In de praktijk zal dit veelal de behandelend apotheker zijn. Lareb zal vervolgens de meldingen doorgeven aan de betrokken bereidende apothek.

Reclame

Voor doorgeleverde bereidingen wordt geen reclame toegestaan, noch door de bereidende, noch door de terhandstellende apothek. Deze bepaling vloeit voort uit artikel 84 van de Geneesmiddelenwet, dat reclame voor niet-geregistreerde geneesmiddelen verbiedt. In de Annex worden concrete voorbeelden gegeven van wat niet als reclame wordt gezien, en situaties beschreven die als gunstbetoon kunnen worden aangemerkt.

Of uitingen gericht op voorschrijvend arts of afnemend apotheker aangemerkt worden als reclame is sterk afhankelijk van de context en zullen door de inspectie van geval tot geval beoordeeld worden. Een uitwerking is te vinden in [10].

Bijlage 5 Voorbeeldovereenkomsten

- [Bijlage 5A Voorbeeldovereenkomst doorleveren apothekbereidingen](#) [160901.pdf]
- [Bijlage 5B Voorbeeldovereenkomst overdracht apothekbereidingen](#) [160902.pdf]

Bijlage 6 Bereiden op kleine schaal

Inleiding

De apotheker is wettelijk bevoegd om geneesmiddelen te bereiden. De Wetgever stelt hem 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 een apotheek [22]. De vraag wat verstaan moet worden onder 'op kleine schaal bereiden' is in april 2019 door de Minister beantwoord. In deze bijlage wordt hier dieper op ingegaan.

Kleine en grote schaal

De schaal waarop geneesmiddelen worden geproduceerd in de farmaceutische industrie verschilt sterk van de schaal waarop een apotheek bereidt voor eigen patiënten. De Geneesmiddelenwet kent echter geen concrete afbakening tussen beide terreinen, maar benoemt in artikel 5 alleen 'het op kleine schaal bereiden van geneesmiddelen ten behoeve van terhandstelling in een apotheek'. Dit leverde voor de praktijk een schemergebied op over wat nog wel en wat niet meer als 'kleine schaal' mocht gelden. De noodzaak om die vraag te beantwoorden groeide naarmate de markt-omstandigheden de afgelopen jaren veranderden. Veel apotheken bereiden niet meer, maar worden door collegiaal doorleverende bereidingsapotheken bediend. Ook speelde de toename van gepersonaliseerde therapie een rol en het feit dat bepaalde geneesmiddelen worden bereid ondanks het feit dat ze ook als geregistreerd handelsproduct beschikbaar zijn. Daarnaast speelde een verschil in regelgeving. Voor industriële productie gelden de regels van de EU-GMP, die zijn toegesneden op continue kwaliteitsborging van het product. Voor de bereiding van geneesmiddelen in de openbare of ziekenhuisapotheek gelden de beroepsrichtlijnen, omdat daar de zorg voor de patiënt voorop staat.

Individuele en voorraadbereiding

Voor het op de markt brengen van geneesmiddelen zijn volgens de Europese Geneesmiddelenrichtlijn 2001/83/EG [23] een handelsvergunning en een fabrikantenvergunning verplicht. Het doel van deze verplichtingen is de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van een geneesmiddel te kunnen garanderen. Er geldt in de Europese regelgeving een uitzondering voor individuele- en voorraadbereidingen voor patiënten van de eigen apotheek. De Europese richtlijn verwoordt in art. 3 dat geen handelsvergunning is vereist voor:

1. 'geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid, algemeen Formula magistralis geheten'.
2. 'geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van de farmacopee worden bereid en voor verstrekking rechtstreeks aan de klanten van die apotheek zijn bestemd, algemeen Formula officinalis geheten'.

Daarnaast stelt art. 40 van de Europese richtlijn de apotheker vrij van de verplichte fabrikantenvergunning wanneer het gaat om apotheekbereidingen voor verstrekking in het klein.

Verstrekking in het klein

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft in 2019 de term 'verstrekking in het klein' nader geduid in een brief aan de Tweede kamer over apotheekbereidingen [24]. Voortaan is apotheekbereiding toegestaan bij:

- verstrekking aan enkele tot circa 50 unieke patiënten per maand, bij langdurig gebruik van het geneesmiddel.
- verstrekking aan tot circa 150 patiënten per maand, bij kortdurend gebruik.

Met kort- of langdurend gebruik wordt korter of langer dan een week bedoeld. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zal in haar toezicht uitgaan van de genoemde aantallen en tijdsperiodes.

Farmacopee

Apotheekbereidingen (individueel en voorraad) die in een apotheek worden bereid dienen te voldoen aan de Farmacopee. Wettelijk is vastgelegd [16] dat 'geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid, niet zijnde geneesmiddelen voor onderzoek, slechts ter hand worden gesteld indien zij voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, aan een in een lidstaat officieel in gebruik zijnde farmacopee, dan wel, bij ontstentenis daarvan, aan een in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee. Voor de samenstelling worden deugdelijke bestanddelen gebruikt'. Voor de praktijk betekent dit dat zowel de verwerkte grondstoffen als het eindproduct moeten voldoen aan de Europese Farmacopee of aan één van de andere genoemde internationale farmacopees, wanneer een Europese monografie niet beschikbaar is.

Chargegrootte

Het door de Minister gegeven getalscriterium geldt voor het aantal verstrekkingen aan unieke patiënten. Het stelt geen beperkingen aan de chargegrootte van een bepaalde apotheekbereiding. De Minister spreekt immers niet over 'op kleine schaal bereiden' maar over 'verstrekking in het klein'. Daarmee laat de definitie ruimte voor (beperkte) voorraadvorming, wat vanuit kwaliteitsoogpunt of om logistieke redenen praktisch kan zijn. Zo blijft het om bedrijfseconomische redenen toegestaan om een charge in de apotheek te bereiden voor een periode langer dan drie maanden, ook al mag een geneesmiddel bij chronisch gebruik voor maximaal 3 maanden aan een patiënt worden meegegeven.

Geen andere beperkingen

De Minister stelt geen andere beperkingen dan de criteria, die hiervoor zijn genoemd, samengevat:

- het gaat om individuele- of voorraadbereidingen voor patiënten van de eigen apotheek;
- de bereiding dient voor verstrekking in het klein;
- de bereiding voldoet aan de Europese Farmacopee.

De Minister schrijft dat zolang aan de genoemde voorwaarden wordt voldaan, apotheekbereidingen in Nederland mogen plaatsvinden, al dan niet op basis van een industrieel procedé, ongeacht of er een gelijkwaardig geregistreerd geneesmiddel in de handel is, en ongeacht de prijs van dit geregistreerde middel.

Doorgeleverde bereidingen

De criteria die door de Minister worden gesteld, gelden voor apotheekbereidingen en niet voor doorgeleverde bereidingen. Doorgeleverde bereidingen zijn in beginsel niet toegestaan wanneer er gelijkwaardige geregistreerde producten in de handel zijn. In andere gevallen worden doorgeleverde bereidingen slechts toegestaan als er voldaan wordt aan de Circulaire van IGJ [5] en aan de daarbij behorende Annexen [6-10].

Literatuur

1. Geneesmiddelenwet art. 40. Geraadpleegd in mei 2017 op www.wetten.overheid.nl.
2. KNMP-Richtlijn Bereiden. Mei 2016. Zie <https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/apotheekbereiding/knmp-richtlijn-bereiden>.
3. NVZA. GMP-Ziekenhuisfarmacie. De Meern: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Te raadplegen via: <https://nvza.nl/voor-professionals/gmp>.
4. Collegiaal doorleveren van eigen bereidingen. Zie www.igj.nl, trefwoord 'Collegiaal doorleveren'.
5. Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers. Circulaire 2022-01-IGZ. 22 augustus 2022. Zie www.igj.nl.
6. Annex Geregistreerd adequaat alternatief. Versie 1, 1 juli 2017. Zie www.igj.nl.
7. Annex Notificatie op productniveau. Versie 1, 28 november 2016. Zie www.igj.nl.
8. Annex Productdossier en GMP. Versie 1, 1 juli 2017. Zie www.igj.nl.
9. Annex Farmacovigilantie. Versie 1, 27 december 2016. Zie www.igj.nl.
10. Annex Reclame en gunstbetoon. Versie 1, 24 oktober 2016. Zie www.igj.nl.
11. Q&A document bij Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2019-01-IGJ, datum 12 maart 2019, versie 1.2.
12. Lamme EK et al. Productdossiers, een beschrijvend onderzoek. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, 2011.
13. Collegiaal doorleveren van geneesmiddelen: zorg op maat, kwaliteitsborging blijft achter. IGJ juni 2011.
14. Ris JM, Van Leeuwen RWF, Boom FA. VTGM op de ICU: mind the steps! Pharm Weekbl Wetensch Platform 2010; 4(1): 11-17.
15. Geneesmiddelenwet 8 februari 2007, art. 18 lid 5.
16. Besluit Geneesmiddelenwet 19 maart 2007, art. 2-3.
17. Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg 7 oktober 2015, art. 2.
18. KNMP-Richtlijn Bereiden, 26 mei 2016. §1.1 Reikwijdte. Te raadplegen via: www.knmp.nl.
19. KNMP Richtlijn Ter hand stellen, december 2018. [16] Bereiding. Te raadplegen via: www.knmp.nl.
20. Pharmaceutical preparations (2619). European Pharmacopoeia. Straatsburg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) of the Council of Europe. 11e ed, 2022.
21. 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.

22. Geneesmiddelenwet art. 18 lid 5. Geraadpleegd in mei 2020 op www.wetten.overheid.nl.
 23. Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
 24. Bruins B, Minister voor Medische Zorg en Sport. Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer. Kamerbrief 8 april 2019.
-

Deze informatie (tweede volledige herziening) is eenmalig op papier verschenen als LNA-mededeling in juli 2017.

Mutaties na deze datum zijn alleen in de KNMP kennisbank verwerkt.