

# 3 PRAKTIJKVOERING

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

## 3.1 KWALITEITSMANAGEMENT

### 3.1.1 Kwaliteitszorg

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

#### 3.1.1.1 Samenstelling

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

#### 3.1.1.2 Bereidingsproces

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

#### 3.1.1.3 Beoordeling en vrijgifte

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

#### 3.1.1.4 Opslag

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

### 3.1.2 Kwaliteitssysteem

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

#### 3.1.2.1 Ontwerpen

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

### **3.1.2.2 Beschrijving bereidingsprocessen**

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

### **3.1.2.3 Beschrijving kwaliteitscontrole**

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

### **3.1.2.4 Beschrijving documentatie**

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

### **3.1.2.5 Scheiding verantwoordelijkheden**

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

### **3.1.2.6 Bevoegdheid**

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

### **3.1.2.7 Klachtensysteem**

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

## **3.2 PERSONEEL**

### **3.2.1 Competente medewerkers**

De apotheker bezit kennis en vaardigheden naar de stand van het vakgebied. Op het terrein van de apotheekbereiding beschikt hij over de kennis en kunde om het farmacotherapeutisch ontwerp van een apotheekbereiding te beoordelen en een deugdelijk technisch ontwerp op te stellen voor de samenstelling en het bereidingsproces, volgens de geldende normen en inzichten.

Werkzaamheden op het gebied van bereiden kunnen gedelegeerd worden aan apothekersassistenten, farmaceutisch consultants en andere apotheekmedewerkers. De apotheker zorgt dat er voldoende bereidingstechnisch opgeleide medewerkers beschikbaar zijn om de bereidingstaken op een goed, constant kwaliteitsniveau te kunnen uitvoeren. De bereidingsmedewerkers zijn bekend met het kwaliteitssysteem en handelen daarnaar. Het correct bereiden van geneesmiddelen is niet alleen afhankelijk van de kennis, maar ook van de vaardigheden van de bereidingsmedewerkers. Deze medewerkers moeten daarom voldoende praktijkervaring bezitten en moeten die kunnen onderhouden.

#### **3.2.1.1 Taken en bevoegdheden.**

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

#### **3.2.1.2 Kennis en ervaring**

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

### **3.2.1.3 Naleving kwaliteitssysteem**

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

### **3.2.2 Persoonlijke hygiëne**

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

#### **3.2.2.1 Kennis**

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

#### **3.2.2.2 Instructies**

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

#### **3.2.2.3 Microbiologie**

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

### **3.2.3 ARBO**

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

#### **3.2.3.1. Beheersing blootstellingsrisico**

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

#### **3.2.3.2 Procedure risicobeheersing**

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

#### **3.2.3.3 Risico's bij schoonmaak**

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

## **3.3 RUIMTEN EN APPARATUUR**

### **3.3.1 Bereidingsruimten**

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

#### **3.3.1.1 Bestemming**

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

#### **3.3.1.2 Toegang**

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

### **3.3.1.3 Inrichting**

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

### **3.3.1.4 Onderhoud**

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

### **3.3.1.5 Hygiëne**

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

### **3.3.1.6 Ventilatie**

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

### **3.3.1.7 Beheersing blootstelling**

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

### **3.3.1.8 Bereidingsruimten voor steriele preparaten**

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

## **3.3.2 Opslagruimten**

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

### **3.3.2.1 Capaciteit**

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

### **3.3.2.2 Bewaarcondities**

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

### **3.3.2.3 Temperatuurregistratie**

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

### **3.3.2.4 Afval**

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

### **3.3.3 Apparatuur**

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

#### **3.3.3.1 Bediening en onderhoud**

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

#### **3.3.3.2 Bruikbaarheid**

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

#### **3.3.3.3 Reiniging en bewaring**

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

#### **3.3.3.4 Steriliteit**

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

#### **3.3.3.5 Juistheid en kalibratie**

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

#### **3.3.3.6 Defecte apparatuur**

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

## **3.4 DOCUMENTATIE**

### **3.4.1 Documentatiesysteem**

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

#### **3.4.1.1 Duidelijkheid**

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

#### **3.4.1.2. Historie**

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

#### **3.4.1.3 Autorisatie**

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

#### **3.4.1.4 Afwijkingen**

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

#### **3.4.1.5. Productdossier**

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

#### **3.4.2 Protocollering**

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

##### **3.4.2.1 Bereidingsvoorschrift**

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

##### **3.4.2.2 Bereidingsprotocol**

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

##### **3.4.2.3 Archivering**

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

#### **3.4.3 Beschrijving processen**

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

### **3.5 BEREIDING**

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

#### **3.5.1 Bereidingsvoorschrift**

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

##### **3.5.1.1 Opstellen voorschrift**

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

##### **3.5.1.2 Gestandaardiseerd voorschrift**

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

### **3.5.1.3 Niet-gestandaardiseerd voorschrift**

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

### **3.5.1.4 Uitgangsmaterialen**

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

### **3.5.1.5 Aanpassen handelspreparaten**

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

### **3.5.1.6 Steriele en aseptische bereiding**

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

### **3.5.1.7 Verpakken en etiketteren**

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

### **3.5.1.8 Bewaartermijn**

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

## **3.5.2 Bereidingsproces**

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

### **3.5.2.1 Vrijgeven uitgangsmaterialen**

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

### **3.5.2.2 Controle**

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

### **3.5.2.3 In-proces controles**

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

### **3.5.2.4 Opbrengstcontrole**

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

### 3.5.2.5. Productbescherming

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

### 3.5.3 Voorkoming van fouten

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

#### 3.5.3.1 Continuïteit

Aan een apotheekbereiding wordt zoveel mogelijk zonder onderbrekingen gewerkt.

#### 3.5.3.2 Contaminatie en verwisseling

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

#### 3.5.3.3 Herkenbaarheid

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

## 3.6 KWALITEITSBEWAKING

### 3.6.1 Kwaliteitscontrole

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

#### 3.6.1.1 Laboratorium

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

#### 3.6.1.2 Monstername

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

#### 3.6.1.3 Analysemethoden

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

#### 3.6.1.4 Controle-apparatuur

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

### 3.6.2 Uitgangsmaterialen

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

#### 3.6.2.1 Ingangskeuring

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



### 3.6.2.2 Toeleveranciers

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

### 3.6.2.3 Kwaliteit

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

### 3.6.2.4 Bewaartermijn

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

### 3.6.3 Vrijgifte

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

#### 3.6.3.1 Quarantaine

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

#### 3.6.3.2 Keuringsbeleid

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

#### 3.6.3.3 Niet-analytische eindcontrole

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

## 3.7 UITBESTEDING VAN WERKZAAMHEDEN

### 3.7.1 Uitbesteding

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

#### 3.7.1.1 Onderhoud

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

### 3.7.1.2 Analyse

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

## 3.8 KLACHTENBEHANDELING EN TERUGROEPEN VAN PRODUCTEN

### 3.8.1 Kwaliteitsproblemen

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

#### 3.8.1.1 Beoordeling

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

#### 3.8.1.2 Blokkade

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

### 3.8.2 Recall

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

## 3.9 TOETSING

### 3.9.1 Doelmatigheid

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

#### 3.9.1.1 Zelfinspectie

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

#### 3.9.1.2. Onafhankelijke toetsing

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