

**Logo etc. van IGJ toevoegen**

# **Toezichtdocument**

**bij de beleidsregel**

**‘doorleveren en ter handstellen van apotheekbereidingen’**

Datum: 3 juli 2024

Versie 1 (concept)

## Inhoudsopgave

1.	Inleiding.....	4
2.	Voorwaarden.....	5
2.1	<b>Algemeen</b> .....	5
2.2	<b>Vergunningen en distributie</b> .....	5
	<i>Apotheek met gevestigde apotheker</i> .....	5
	<i>Bereidende en niet bereidende apotheken buiten Nederland</i> .....	5
2.3	<b>Notificatie</b> .....	6
2.4	<b>Geregistreerd adequaat alternatief</b> .....	6
	<i>Geregistreerd adequaat alternatief</i> .....	6
	<i>Bereidende apotheek</i> .....	6
	<i>Afnemende apotheek</i> .....	6
	<i>Voorbeelden</i> .....	7
	<i>Geautomatiseerde Geneesmiddelen Distributiesysteem (GDS)</i> .....	8
2.5	<b>Productdossier</b> .....	8
	<i>Algemeen</i> .....	8
	<i>Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling</i> .....	8
	<i>Controle startmaterialen</i> .....	8
	<i>Validatie van apparatuur, analysemethoden en productieprocessen</i> .....	9
	<i>Controle doorgeleverde apotheekbereiding</i> .....	9
	<i>Verpakking</i> .....	9
	<i>Stabiliteit</i> .....	10
	<i>Informatie voor zorgverlener en/of patiënt</i> .....	10
2.6	<b>Good Manufacturing Practices (GMP)</b> .....	10
2.7	<b>Farmacovigilantie</b> .....	11
	<i>Algemeen</i> .....	11
	<i>Melden van bijwerkingen</i> .....	12
	<i>Verantwoordelijk persoon</i> .....	12
	<i>Farmacovigilantiesysteem</i> .....	12
	<i>Kwaliteitssysteem</i> .....	12

<i>Herkennen van bijwerkingen</i> .....	12
<i>Registratie van bijwerkingen</i> .....	13
<i>Beoordeling van bijwerkingen</i> .....	14
<i>Bijzondere doelgroepen</i> .....	14
<i>Signaaldetectie</i> .....	14
<b>2.8 Reclame en gunstbetoon</b> .....	15
3. Gedoogverklaring.....	16
<i>Route voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring</i> .....	16
<i>Inspectie door IGJ voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring</i> .....	17
4. Toezicht.....	18
<b>4.1 Inleiding</b> .....	18
<b>4.2 Vormen van toezicht buiten de inspectie voor het afgeven van een gedoogverklaring</b> ....	18
<i>Twee vormen van toezicht</i> .....	18
<i>Incidententoezicht</i> .....	19
<i>Risicogestuurd toezicht</i> .....	19
Bijlage 1: Categorieën waarvoor een gedoogverklaring kan worden afgegeven.....	21
Bijlage 2: Informatie in te vullen in het formulier bij aanvraag/wijziging van een gedoogverklaring...	22

## 1. Inleiding

Collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen is volgens artikel 18 en 40 van de Geneesmiddelenwet niet toegestaan. Toch voorziet collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen in een belangrijke behoefte van patiënten en zorgverleners, nu minder apotheken kunnen of willen bereiden. Derhalve zijn er voorwaarden opgesteld onder welke de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: IGJ) niet handhavend zal optreden. De voorwaarden zijn geland in de door de IGJ opgestelde Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' met bijbehorende annexen (hierna: de circulaire). Vanaf <datum> gaat de circulaire over in de Beleidsregel collegiaal doorleveren en ter handstellen van apotheekbereidingen (hierna: de beleidsregel) <toevoegen link naar de beleidsregel>.

Met inwerkingtreding van deze beleidsregel vervallen de circulaire en bijbehorende annexen.

De beleidsregel is van toepassing op apotheken, die geneesmiddelen bereiden en afleveren aan andere apotheken. Ook afnemende apotheken<sup>1</sup> van apotheekbereidingen vallen onder de beleidsregel.

In tegenstelling tot geregistreerde geneesmiddelen zijn doorgeleverde apotheekbereidingen niet getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid door een onafhankelijke competente autoriteit. Dit geldt ook voor bereidingen door apotheken voor eigen patiënten. Hierbij gaat het echter altijd om apotheekbereiding op kleine schaal voor uitsluitend eigen patiënten. Productie op grote(re) schaal waarbij sprake kan zijn bij het doorleveren van eigen apotheekbereidingen, zorgt voor verschuiving van risico's voor de patiënt. Daarom is doorleveren van eigen apotheekbereidingen uitsluitend toegestaan, wanneer geregistreerde adequate alternatieven ontbreken en worden aanvullende eisen gesteld aan de productie en dossiervoering door de bereidende apotheek<sup>2</sup> die doorlevert. Daarnaast gelden aanvullende voorwaarden ten aanzien van farmacovigilantie (geneesmiddelenbewaking). Om voldoende marktinzicht te houden en transparant te maken wat er wordt doorgeleverd en door wie, dient daarbij te worden voldaan aan voorwaarde dat de doorgeleverde apotheekbereiding door de bereidende apotheek wordt genotificeerd bij G-Standaard van Z-Index.

Ten opzichte van de circulaire is de belangrijkste wijziging in de beleidsregel dat apotheken een gedoogverklaring moeten hebben voor het collegiaal doorleveren van eigen apotheekbereidingen. De overige voorwaarden in de circulaire zijn zoveel mogelijk gelijk gebleven.

In dit document geeft IGJ praktische informatie over toepassing van de beleidsregel en invulling van het toezicht hierop.

Voor de efficiëntie is informatie uit de circulaire en annexen die niet is opgenomen in de beleidsregel en informatie uit andere door IGJ gepubliceerde documenten over de circulaire, samengevoegd in dit document.

Daarnaast staat in dit document nadere informatie waaraan een bereidende apotheek moet voldoen om in aanmerking te komen voor een gedoogverklaring voor het doorleveren van eigen apotheekbereidingen.

<sup>1</sup>Beleidsregel artikel 1; definitie afnemende apotheek: apotheek die de apotheekbereiding van de bereidende apotheek doorgeleverd krijgt met als doel de terhandstelling aan een patiënt dan wel aan een beroepsbeoefenaar die geneesmiddelen onder zich heeft ten behoeve van toediening aan zijn patiënten.

<sup>2</sup>Beleidsregel artikel 1; definitie bereidende apotheek: apotheek die de apotheekbereiding bereidt.

## 2. Voorwaarden

### 2.1 Algemeen

In de beleidsregel staat vermeld waar een bereidende apotheek aan moet voldoen. Met andere woorden onder welke voorwaarden op overtreding van de artikelen 18 en 40 van de wet geen bestuurlijke boete volgt voor een apotheek. Dit staat los van de schaalgrootte waarop wordt bereid en doorgeleverd.

Hierna volgt per voorwaarde relevante informatie waar IGJ, als toezichthouder, op let.

### 2.2 Vergunningen en distributie

#### *Apotheek met gevestigde apotheker*

De beleidsregel betreft apotheekbereidingen. Dit zijn -kortgezegd- geneesmiddelen die worden bereid in een apotheek. Alle wettelijke vereisten voor een apotheek zoals vastgelegd in reeds bestaande wet- en regelgeving gelden onverkort voor de bereidende en afnemende apotheken. Dit betekent onder meer dat de bereidende apotheek conform artikel 61, vijfde lid van de Geneesmiddelenwet een gevestigd apotheker dient te hebben, die ingeschreven is [in het register van gevestigde apothekers van IGJ](#).

Bereiders die geen apotheek zijn, vallen niet binnen de reikwijdte van de beleidsregel. Dit betekent dat bedrijven met een groothandelsvergunning en/of fabrikantenvergunning die niet staan vermeld in het register van gevestigd apothekers van IGJ geen ongeregistreerde apotheekbereidingen mogen maken en doorleveren. Het is dus niet zo dat voldoen aan de eisen verbonden aan de fabrikanten- en/of groothandelsvergunning, als er geen vermelding is in het register van gevestigde apotheken van IGJ, het toelaatbaar maakt om apotheekbereidingen te maken en door te leveren.

Onder de beleidsregel mag een bereidende apotheek uitsluitend afleveren aan een afnemende apotheek die het product vervolgens ter hand stelt aan de patiënt. Het is niet toegestaan om een eigen apotheekbereiding af te leveren aan een groothandel, die de apotheekbereiding dan tijdelijk opslaat, en dit vervolgens weer aflevert of verkoopt aan een andere apotheek of groothandel. Apotheken mogen om logistieke redenen wel gebruikmaken van een groothandel als transporteur.

#### *Bereidende en niet bereidende apotheken buiten Nederland*

Het is niet toegestaan om onder de beleidsregel apotheekbereidingen te betrekken van een apotheek die niet in Nederland is gevestigd of eigen apotheekbereidingen door te leveren aan een buitenlandse apotheek. Om onder de reikwijdte van de beleidsregel te kunnen vallen, dient zowel de bereidende als de afnemende apotheek onder het toezicht van IGJ te vallen.

Bonaire, Sint Eustatius en Saba (BES-eilanden) zijn sinds 10 oktober 2010 openbare lichamen – ook wel aangeduid als bijzondere gemeenten – van het land Nederland, binnen het Koninkrijk der Nederlanden. Het doorleveren van eigen apotheekbereidingen naar de BES-eilanden is toegestaan, mits wordt voldaan aan de voorwaarden van de beleidsregel.

Aruba, Curaçao en Sint Maarten zijn sinds 10 oktober 2010 afzonderlijke landen binnen het Koninkrijk der Nederlanden. Doorleveren van eigen apotheekbereidingen conform de beleidsregel is niet van toepassing voor deze eilanden. Voor productie in Nederland en vervolgens export naar deze eilanden is een fabrikantenvergunning met de juiste toestemming noodzakelijk. Hiervoor kunt u contact opnemen met Farmatec.

### 2.3 Notificatie

De apotheek moet apotheekbereiding die wordt doorgeleverd aanmelden bij Z-index voor vermelding in de G-standaard met de code DB. Het is niet toegestaan om een doorgeleverde apotheekbereiding onder een andere productgroep dan DB aan te melden.

De notificatieverplichting op productniveau stelt onder andere IGJ in staat een volledig beeld te verkrijgen van welke geneesmiddelen zonder handelsvergunning op basis van de beleidsregel worden doorgeleverd in Nederland en door wie. Aanmelden in een andere productgroep dan DB zorgt voor minder transparantie en is daarom niet toegestaan. Zonder vermelding is doorleveren niet toegestaan.

Indien de vermelding in de G-Standaard komt te vervallen is doorleveren van de betreffende apotheekbereiding niet meer toegestaan. Apotheekbereidingen die niet meer worden doorgeleverd, moeten worden afgemeld bij de Z-index.

IGJ kan de bereidende apotheek verzoeken aan te tonen dat een specifiek product is aangemeld onder productgroep DB van de G-Standaard binnen de gestelde termijn van vijf werkdagen.

Voor specifieke procedurele vragen ten aanzien van het aanmelden van eigen apotheekbereidingen bij de G-Standaard, wordt verwezen naar Z-Index ([www.z-index.nl](http://www.z-index.nl)).

### 2.4 Geregistreerd adequaat alternatief

#### *Geregistreerd adequaat alternatief*

Zolang een in Nederland geregistreerd geneesmiddel niet beschikbaar is, is het toegestaan een eigen apotheekbereiding door te leveren aan een afnemende apotheek, mits verdere geregistreeerde adequate alternatieven ontbreken en aan de andere voorwaarden van de beleidsregel is voldaan.

Met andere woorden, het is niet toegestaan om een eigen apotheekbereiding door te leveren wanneer er een geregistreerd adequaat alternatief in Nederland is en dit alternatief commercieel beschikbaar is. Financiële argumenten spelen hierbij geen rol. Eerdere uitspraken van het Europees Hof van Justitie staan het bieden van meer ruimte onder de beleidsregel in de weg (o.a. HvJ EU 29 maart 2012, zaak C-185/10, JGR 2012/14 (Commissie/Polen)).

#### *Bereidende apotheek*

Zoals vermeld in artikel 5, tweede lid, van de beleidsregel legt de bereidende apotheek in het productdossier vast dat er geen geregistreerd adequaat alternatief commercieel beschikbaar is in Nederland of, wanneer er wel een geregistreerd product beschikbaar is, legt de bereidende apotheek in het productdossier vast waarom geen sprake is van een geregistreerd adequaat alternatief. Voor nadere informatie zie hieronder bij rubriek 2.5 'Productdossier'.

#### *Afnemende apotheek*

Conform artikel 7, tweede lid, van de beleidsregel dient van geval tot geval te worden beoordeeld in hoeverre sprake is van geregistreerd adequate alternatieven voor een individuele patiënt. Indien niet van geval tot geval door de afnemende apotheek wordt beoordeeld in hoeverre sprake is van geregistreerd adequate alternatieven, betekent dit dat patiënten mogelijk onnodig met een geneesmiddel worden behandeld dat niet door een onafhankelijke autoriteit is getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Om die reden wordt een individuele toetsing van de afnemende apotheek verlangd.

Het is aan de afnemende apotheek om invulling te geven aan de individuele beoordeling voor een geregistreerd adequaat alternatief. Er moet (uit het patiëntendossier) blijken waarom geregistreerd adequate alternatieven voor een betreffende patiënt ontbreken gedurende de behandelperiode.

Voor ziekenhuisapotheken geldt dat de inzet van een doorgeleverde apotheekbereiding bijvoorbeeld kan worden beschreven in een behandelprotocol, formularium, vigerende richtlijn of eventueel assortiment (mits afdoende gestoeld op een onderbouwing). Indien de uiteindelijke keuze van de arts afwijkt van een dergelijk behandelprotocol, formularium of richtlijn legt bijvoorbeeld de arts goed beargumenteerd in het patiëntendossier vast waarom een bepaalde keuze wordt gemaakt, zoals dit ook het geval is bij geregistreerde geneesmiddelen (comply or explain principe).

Uiteindelijk is het van belang dat tijdens een eventuele inspectie de afnemende apotheek documenten kan tonen waarin wordt onderbouwd waarom geen sprake is van geregistreerd adequate alternatieven voor een specifieke patiënt gedurende de behandelperiode.

#### *Voorbeelden*

##### *Allergieën of ongeschikte hulpstoffen*

Indien een patiënt aantoonbaar allergisch is voor een hulpstof in een geregistreerd alternatief kan de betreffende patiënt niet adequaat worden behandeld met het geregistreerde geneesmiddel. In dergelijke gevallen is het doorleveren van een apotheekbereiding zonder de betreffende hulpstof toegestaan. Hetzelfde kan zich voordoen wanneer weliswaar geen sprake is van een allergie, maar bijvoorbeeld van een ongeschikte hulpstof voor een specifieke patiëntengroep (bijv. ethanol bij kinderen). Ook in dergelijke gevallen kan sprake zijn van afwezigheid van geregistreerde adequate alternatieven mits de overwegingen uitsluitend op klinische gronden worden gemaakt.

##### *Afwijkende sterkte of concentratie*

Indien er binnen Nederland een geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm en dezelfde sterkte, is er in beginsel onder de beleidsregel geen ruimte voor een doorgeleverde apotheekbereiding. Hetzelfde geldt wanneer er een in Nederland geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is met een sterkte of concentratie, waarmee de vereiste dosering adequaat kan worden bereikt. Hiervan is sprake wanneer de vereiste dosering een adequaat veelvoud is van een geregistreerd geneesmiddel, maar bijvoorbeeld ook wanneer een lagere dosering gewenst is en de productinformatie (SmPC) van een geregistreerd geneesmiddel beschrijft dat de breukgleuf in de tablet bedoeld is om de tablet te verdelen in kleinere doses.

Bij producten met een handelsvergunning waarbij de tabletten géén breukgleuf hebben of de breukgleuf staat niet in de productinformatie (SmPC) omschreven als een manier om de tablet in gelijke doses te verdelen, ziet IGJ het product met de handelsvergunning niet als een adequaat alternatief om kleinere doses te verkrijgen. Dan mag doorlevering van een eigen apotheekbereiding dus wel, mits er aan de overige voorwaarden van de beleidsregel wordt voldaan

##### *Patiëntveiligheid*

Indien een voorschrijver in goed overleg met de afnemende apotheek van mening is dat de patiëntveiligheid beter geborgd is door het ter hand stellen van een doorgeleverde apotheekbereiding, terwijl er tevens een geregistreerd alternatief beschikbaar is, dient de bereidende apotheek dit expliciet te onderbouwen in het betreffende productdossier. Daarbij benadrukt IGJ dat aan deze uitzondering een restrictieve uitleg moet worden gegeven. De onderbouwing dient primair gericht te zijn op patiëntveiligheid en mag niet gestoeld zijn op bijvoorbeeld het verkleinen van risico's voor de bereidende apotheek (zoals ARBO aspecten), gebruiksgemak voor de patiënt of zorgverlener, besparing in kosten en tijd door uitbesteding aan apotheek, of (vermeend) bevorderen van de therapietrouw.

### *Geautomatiseerde Geneesmiddelen Distributiesysteem (GDS)*

De beleidsregel is ook van toepassing op apotheken als de terhandstelling gebeurt met behulp van een Geautomatiseerd Geneesmiddelen Distributiesysteem (GDS). Alleen als er een speciale medische behoefte is voor een doorgeleverde bereiding, mag dit. Logistieke redenen vallen daar niet onder.

## **2.5 Productdossier**

### *Algemeen*

In de beleidsregel worden de voorwaarden genoemd waaraan het productdossier dient te voldoen.

Voordat een eigen apotheekbereiding doorgeleverd wordt aan de afnemende apotheek dient te zijn vastgesteld dat de apotheekbereiding voldoet aan een positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (die niet bereikt kan worden met geregistreerde alternatieven) en daarnaast een goede kwaliteit bezit. Doorgeleverde apotheekbereidingen worden echter niet door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) beoordeeld en er ligt geen registratiedossier aan de doorgeleverde apotheekbereiding ten grondslag. Om die reden geldt de verplichting dat – in analogie met het registratiedossier – voor iedere doorgeleverde apotheekbereiding een productdossier voorhanden is bij de bereidende apotheek.

Achtergrondinformatie die verdere handvatten kan bieden voor het opstellen van (delen van) het productdossier kan gevonden worden in richtlijnen voor de farmaceutische industrie (bijvoorbeeld: ICH richtlijn Q8 Pharmaceutical development, EMA richtlijn Pharmaceutical development of medicines for paediatric use, ICH richtlijn Q6A Specifications, ICH richtlijnen Q1A – E Stability guidelines en EMA richtlijn CPMP/QWP/2934/99 In-use stability testing of human medicinal products).

In de beleidsregel staan in bijlage 1 de elementen die moeten zijn opgenomen in het productdossier. Hieronder volgt nog praktische informatie voor een aantal elementen:

### *Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling*

- De onderbouwing van de ontwerpqualiteit dient op een gestructureerde manier vastgelegd te worden met een heldere conclusie of de overgebleven risico's acceptabel zijn, ook in het licht van de verwachte meerwaarde voor de patiënt.

### *Controle startmaterialen*

- In het kader van de beleidsregel verstaat IGJ onder startmaterialen het volgende: werkzaam bestanddeel, in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, hulpstoffen en materialen die tijdens het productieproces worden toegevoegd aan de bereiding maar geen onderdeel vormen van de uiteindelijke samenstelling, zoals oplosmiddelen en gassen.
- Zoals in de beleidsregel vermeld, is het niet toegestaan om een reeds doorgeleverde apotheekbereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen apotheekbereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd. Wanneer achteraf blijkt dat er iets mis is met een doorgeleverde apotheekbereiding en er zijn meerdere bereiders bij betrokken geweest, bestaat het risico dat niet meer te achterhalen is in welke stap de fout is begaan en dus ook niet duidelijk wie verantwoordelijk is voor het defect (herleidbaarheid onvoldoende geborgd).
- Voor onderbouwde specificaties voor elk van de gebruikte startmaterialen: zie ook Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations.

- Voor beschrijving van de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes: zie GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation.

#### *Validatie van apparatuur, analysemethoden en productieprocessen*

- Validatie wordt beschreven in GMP Annex 15 Qualification and Validation. Bereidingsapparatuur en analyseapparatuur moet gekwalificeerd zijn voor gebruik. Bereidingsprocessen en analytische methoden moeten ook gevalideerd worden.

#### *Controle doorgeleverde apotheekbereiding*

- Specificatie van onzuiverheden is een kritische kwaliteitsparameter. Tijdens de ontwikkeling van de apotheekbereiding moet onderzocht worden welke onzuiverheden tijdens het bereidingsproces en gedurende de houdbaarheid kunnen ontstaan (degradatieproducten). De gebruikte analysemethode(s) moet(en) in staat zijn deze degradatieproducten te detecteren en te kwantificeren tot op een niveau die in verhouding staat tot de acceptabele limieten. Of een degradatieproduct geïdentificeerd moet worden en of een individuele limiet moet worden opgenomen in specificatie is afhankelijk van de maximale dagelijkse dosis van het product en de gevonden concentraties aan degradatieproduct. Een literatuuronderzoek is hierbij niet gelijk aan een analytische evaluatie.
- Voor een beschrijving van de monsternamen en de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes: zie GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation.
- Alle apotheekbereidingen, dus ook doorgeleverde apotheekbereidingen dienen te voldoen aan artikel 2 van het Besluit van de Geneesmiddelenwet artikel 2. Dit betekent dat aan de Europese Farmacopee moet worden voldaan. Indien de bereiding niet in de Europese Farmacopee staat dient te worden voldaan aan een in een lidstaat officieel in gebruik zijnde farmacopee. En als de bereiding hierin ook niet wordt genoemd dient te worden verwezen naar een in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee.
- Specifiek voor de productbereiding en vrijgifte testen:  
Indien parametrische vrijgifte wordt toegepast bij terminaal gesteriliseerde producten, moet in het productdossier een onderbouwing op basis van product- en proces-kennis samen met een voorgestelde control strategie zijn beschreven, zie Annex 17 van de GMP-richtsnoer.
- Controle van collegiaal doorgeleverde apotheekbereidingen:  
Het productdossier dient de analysecertificaten van de representatieve charges te bevatten. Dit kunnen de procesvalidatiecharges zijn. Daarnaast kunnen bijvoorbeeld de analysecertificaten van de jaarlijkse stabiliteitscharge toegevoegd worden. IGJ merkt op dat elke charge van de doorgeleverde apotheekbereidingen geanalyseerd dient te worden om vrijgifte voor de markt mogelijk te maken.

#### *Verpakking*

- Onderbouwde specificaties voor de gebruikte verpakkingsmaterialen: zie ook: Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations.

#### *Stabiliteit*

- Voor stabiliteitsgegevens ter onderbouwing van de toegekende bewaartermijn(en) en –condities (na openen) van drie batches van de doorgeleverde apotheekbereiding; zie ook: Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations en GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, GMP Chapter 6 Quality Control. Afhankelijk van de in de literatuur beschikbare

stabiliteitsgegevens, die representatief zouden kunnen zijn voor de doorgeleverde apotheekbereiding, kan de voorlopige houdbaarheid worden gebaseerd op literatuurgegevens en/of resultaten uit eigen stabiliteitsonderzoek. Deze voorlopige houdbaarheid wordt periodiek geëvalueerd aan de hand van resultaten uit het initiële stabiliteitsonderzoek conform ICH Richtlijnen Q1A – E Stability guidelines. Vervolgens wordt de houdbaarheid periodiek geëvalueerd volgens een stabiliteitsbewaking programma, zoals beschreven in de GMP. Let op: voor elke apotheekbereiding dient dus een stabiliteitsonderzoek uitgevoerd te worden om de houdbaarheid en bewaaromstandigheden vast te stellen. Indien gebruik gemaakt wordt van literatuurgegevens dient gedegen vastgelegd te worden hoe dit de voorlopige houdbaarheid ondersteunt. Literatuurstudie alleen kan niet dienen als vervanging van het initiële en periodieke stabiliteitsonderzoek.

- Voor beschrijving van de gebruikte analysemethodes en de validatie van deze methodes: zie GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation.

#### *Informatie voor zorgverlener en/of patiënt*

- Het is belangrijk dat op de verpakking duidelijk staat vermeld dat het om een ongeregistreerd geneesmiddel gaat. Alle betrokken partijen in de keten dienen zich bewust te zijn van deze ongeregistreerde status en zich te realiseren dat zij een zwaardere verantwoordelijkheid dragen.
- De informatie mag niet leiden tot verwarring over de status van de apotheekbereiding bij de afnemende apotheek, zorgverlener of patiënt, zoals bijvoorbeeld de opname van een GTIN in een 2D-barcode op de verpakking.
- De informatie, die noodzakelijk is voor het correct toepassen van de doorgeleverde apotheekbereiding door zorgverlener en/of de patiënt, moet door de bereidende apotheker vastgelegd zijn. Het gaat hierbij om onderwerpen zoals indicatie, gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc.. Qua vorm kan worden aangesloten bij de vorm van reguliere bijsluiters en samenvattingen van productkenmerken. De wettelijke regels rond reclame en gunstbetoon dienen daarbij gevolgd te worden.
- In het geval van geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is verleend, gelden wettelijke normen voor de etikettering (art. 7 lid 2 Besluit Geneesmiddelenwet), maar wordt de patiëntinformatie niet door deze instanties vastgesteld. Bij apotheekbereidingen geeft de bereidende apotheek zelf schriftelijke informatie over gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc.. In de praktijk worden meestal ook voor apotheekbereidingen bijsluiters en Patiënten Informatie Folders (PIF) opgesteld. Indien bereidende apotheken in de PIFs aansluiten bij de zakelijke opbouw, formulering en opmaak van reguliere bijsluiters, is dat over het algemeen acceptabel.

## **2.6 Good Manufacturing Practices (GMP)**

Doorgeleverde apotheekbereidingen moeten voldoen aan de GMP. Het doel van GMP is dat het product van consistente kwaliteit is. De kwaliteit is bij geregistreerde geneesmiddelen vooraf gedefinieerd in de vorm van eisen in een registratiedossier. In het geval van een doorgeleverde apotheekbereiding zijn deze eisen vastgelegd in het productdossier.

De GMP staat beschreven in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines; [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm). Het bestaat uit algemene richtsnoeren op het gebied van het kwaliteitssysteem, personeel, gebouw en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbestede activiteiten, klachten en recall en

zelfinspectie. De algemene richtsnoeren worden aangevuld met annexen op specifieke onderdelen zoals bijvoorbeeld de productie van steriele geneesmiddelen, gecomputeriseerde systemen en kwalificatie en validatie. Het merendeel van de GMP richt zich op het voorkomen dat producten van onvoldoende kwaliteit de markt bereiken. Daarnaast beschrijft de GMP eisen aan correctiemechanismen als producten van onvoldoende kwaliteit toch de markt hebben bereikt.

Het is niet noodzakelijk een Qualified Person bij Farmatec of IGJ aan te geven. Wel moet een voldoende gekwalificeerde apotheker worden aangewezen die belast is met de QP taken, zoals beschreven in de hierboven vermelde GMP Guidelines (bijvoorbeeld annex 16).

## 2.7 Farmacovigilantie

### *Algemeen*

De farmacovigilantieplichtingen zijn zo veel mogelijk in lijn gebracht met de farmacovigilantie-eisen, die van toepassing zijn op handelsvergunninghouders van geregistreerde geneesmiddelen, zoals beschreven in de Geneesmiddelenwet en in EU-regelgeving:

- Verordening (EG) Nr. 726/2004, geamendeerd in 2010 met Verordening (EU) Nr. 1235/2010;
- Richtlijn 2001/83/EG, geamendeerd in 2010 met Richtlijn 2010/84/EU;
- Uitvoeringsverordening (EU) Nr. 520/2012.

Daarnaast heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de modules van 'Good Pharmacovigilance Practices (GVP)' opgesteld. In deze modules wordt de uitvoering van farmacovigilantie binnen de EU verder uitgewerkt en verduidelijkt.<sup>3</sup>

Hieronder worden deze farmacovigilantieplichtingen en de uitvoering hiervan nader toegelicht. In de tekst wordt ook naar de verschillende GVP-modules verwezen voor verdere informatie.

### *Definities*

- Farmacovigilantiesysteem – een systeem van de bereidende apotheker om toezicht te houden op de veiligheid van doorgeleverde apotheekbereidingen. Hiermee kunnen eventuele wijzigingen in de verhouding tussen voordelen en risico's worden vastgesteld.
- Bijwerking (adverse drug reaction) – een reactie op een geneesmiddel welke schadelijk en/of onbedoeld is.
- Ernstige bijwerking – een bijwerking die:
  - tot de dood leidt;
  - levensgevaar oplevert;
  - opname in een ziekenhuis of een verlenging van een verblijf in een ziekenhuis vereist;
  - blijvende of belangrijke invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt;
  - een aangeboren afwijking/geboortefwijking is;
  - een andere medisch belangrijke gebeurtenis is.
- Signaal – informatie die wijst op:
  - een mogelijk nieuw oorzakelijk verband;
  - een nieuw aspect van een bekend verband.

In beide gevallen is de waarschijnlijkheid voldoende groot om een controlerend optreden te rechtvaardigen.

- Signaalvalidering – proces waarbij het gedetecteerde signaal wordt geëvalueerd. Dit wordt gedaan om na te gaan of de beschikbare documentatie voldoende bewijsmateriaal bevat om een signaal aan te tonen.

<sup>3</sup> De GVP guideline kan worden geraadpleegd via [Good pharmacovigilance practices \(GVP\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu/Good-pharmacovigilance-practices-GVP).

### *Melden van bijwerkingen*

Alle meldingen van bijwerkingen dienen zo spoedig mogelijk aan het Bijwerkingencentrum Lareb (Lareb) gemeld te worden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) onder vermelding van het Z-Index nummer. Dit geldt in beginsel voor alle partijen die meldingen ontvangen. In de regel zullen de meeste meldingen aan het Lareb afkomstig zijn van niet bereidende apothekers. Indien de bereidende apotheker echter een melding ontvangt, waarvan bij de zogeheten duplicate check (zie verderop) blijkt dat deze nog niet eerder is ontvangen, dient de bereidende apotheker deze te beoordelen en tevens door te zetten naar Lareb volgens de termijnen vermeld in de beleidsregel

Lareb is beheerder van het landelijke meldsysteem van bijwerkingen en kan meldingen van bijwerkingen van doorgeleverde apotheekbereidingen ook ontvangen van patiënten en zorgverleners. Lareb stuurt alle ontvangen meldingen van doorgeleverde apotheekbereidingen door naar de betreffende bereidende apotheker. Op deze manier heeft de bereidende apotheker altijd een compleet overzicht van alle meldingen.

### *Verantwoordelijk persoon*

De door de bereidende apotheek aangewezen persoon verantwoordelijk voor het farmacovigilantie proces, is te allen tijde (ook buiten kantooruren) beschikbaar. Bij afwezigheid van de verantwoordelijke persoon hanteert de apotheek een waarneemregeling.

### *Farmacovigilantiesysteem*

Bereidende apotheken dienen een farmacovigilantiesysteem te hanteren voor het vastleggen, beoordelen en analyseren op signalen, van (mogelijke) bijwerkingen. Hiermee kunnen risico's van geneesmiddelen voor de gezondheid van patiënten en de volksgezondheid in het algemeen worden vastgesteld. De verantwoordelijke persoon heeft te allen tijde toegang tot dit systeem.

### *Kwaliteitssysteem*

Het farmacovigilantiesysteem dient ondersteund te worden door een kwaliteitssysteem dat bestaat uit procedures, nalevingsbeheer en documentbeheer (GVP Module 1, I.B.10). Het personeel is voldoende op de hoogte van de procedures (GVP Module 1, I.B.7).

Als minimum dienen de volgende procedures in dat kwaliteitssysteem aanwezig te zijn:

- procedure voor registratie van bijwerkingen;
- procedure voor beoordelen van ernst en causaliteit van bijwerkingen;
- procedure voor follow-up van cases voor aanvullende gegevens als het initiële rapport niet compleet is, voor medische beoordeling, en uitkomst van zwangerschap;
- procedure voor vastleggen en beoordelen van medische- en productklachten voor mogelijke bijwerkingen;
- procedure voor bewaren van source data;
- procedure voor training van medewerkers.

### *Herkennen van bijwerkingen*

Personeel van de bereidende apotheek is aantoonbaar getraind en in staat om bijwerkingen te herkennen. Er wordt rekening mee gehouden dat een bijwerking ook onderdeel kan zijn van een medische klacht of productklacht. Nieuw personeel ontvangt training in het herkennen van bijwerkingen en deze scholingen worden ook regelmatig herhaald. Training records zijn in de apotheek aanwezig en direct inzichtelijk tijdens een eventuele inspectie (GVP Module 1, I.B.7).

### Registratie van bijwerkingen

De bereidende apotheek dient alle gemelde bijwerkingen te registreren in het farmacovigilantiesysteem. Hierin legt de apotheek tevens de door Lareb doorgestuurde bijwerkingen vast. Voordat een bijwerking daadwerkelijk wordt geregistreerd, voert de bereidende apotheek eerst een controle uit of de betreffende melding niet al eerder is vastgelegd in het systeem (duplicate check). Daarnaast gaat de apotheek na of de melding aan de minimale eisen voldoet (GVP Module 6, VI.B.2). Deze minimale informatie bestaat uit:

- naam van het geneesmiddel, bereider en Z-index nummer (indien genotificeerd);
- patiëntidentificatie (bijvoorbeeld initialen, geboortedatum, leeftijd of geslacht);
- identificeerbare bron (melder);
- bijwerking(en).

Als de melding niet aan de minimale eisen voldoet, neemt de bereidende apotheek contact op met de melder voor het verkrijgen van follow-up informatie. Waar mogelijk dienen bijwerkingen van een patiënt bevestigd te worden door een arts.

Voor de registratie van bijwerkingen kan men bijvoorbeeld Excel gebruiken, waarin de volgende informatie per bijwerking, wordt vastgelegd:

Kolom	Uitleg
RapportID	Uniek identificatienummer van het rapport
Datum	Datum waarop de melding werd ontvangen JJJJMMDD
NaamGeneesmiddel	Naam van het geneesmiddel
NaamBereider	Naam van de bereider
Z-Index nummer	Z-Index nummer (indien genotificeerd)
Melder	Patiënt, zorgverlener (arts, verpleegkundige), Lareb
Ernst	Ernst van de bijwerking (ernstig/niet-ernstig)
Causaliteit	Relatie tussen geneesmiddel en bijwerking (gerelateerd/niet-gerelateerd)
Bijwerking	Opgetreden bijwerking
BijwerkingDatum	Datum waarop de bijwerking optrad JJJJMMDD
Uitkomst	Uitkomst van de bijwerking(en)
LeeftijdReactie	Leeftijd waarop de bijwerking optrad
LeeftijdUnit	Maand, jaar
Geslacht	Geslacht (man, vrouw)
StartDatum	Datum waarop begonnen is met het geneesmiddel JJJJMMDD
StopDatum	Datum waarop geneesmiddel laatst gebruikt is JJJJMMDD
Hoeveelheid	Dosis regime; Hoeveelheid
HoeveelheidUnit	Dosis regime; Hoeveelheid unit
Frequentie	Dosis regime; Frequentie
FrequentieUnit	Dosis regime; Frequentie unit
Route	Route van administratie
DatumLareb	Datum waarop rapport aan Lareb is gemeld JJJJMMDD

### Beoordeling van bijwerkingen

Alle bijwerkingen worden beoordeeld op ernst (GVP Module 6, VI.A.1.6) en causaliteit (GVP Module 6, VI.A.1.1) door de bereidende apotheker. EMA heeft een lijst met medisch belangrijke gebeurtenissen (important medical events) opgesteld. Deze lijst kan worden gebruikt voor het

bepalen van ernst van bijwerkingen (GVP Module 6, VI.A.1.6.). Voor het bepalen van causaliteit kan het WHO-UMC causality assessment system document worden gebruikt.<sup>4</sup>

Spontaan gemelde bijwerkingen zijn altijd gerelateerd, tenzij de melder anders aangeeft (GVP Module 6, VI.A.1.1.). Verder is het niet toegestaan om een bijwerking die de melder als ernstig beschouwt, als niet ernstig te classificeren (GVP Module 6, VI.B.2.).

Meldingen dienen zo volledig mogelijk te zijn, zodat een zinvolle medische beoordeling mogelijk is. Als de ernst en/of causaliteit niet goed kunnen worden beoordeeld, is follow-up nodig.

#### *Bijzondere doelgroepen*

Indien de bereidende apotheker kennis neemt van het gebruik van een geneesmiddel tijdens zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding dient dit in alle gevallen te worden geregistreerd in het farmacovigilantiesysteem. De uitkomst van de zwangerschap (gezonde neonat, congenitale afwijkingen, (spontane) abortus) is van belang bij gebruik van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Daarom dient follow-up plaats te vinden, totdat de uitkomst van de zwangerschap bekend is (GVP Module 6, VI.B.6.1).

Het is tevens belangrijk om bijwerkingeninformatie te verzamelen bij kwetsbare groepen zoals kinderen en ouderen. Vastleggen van de leeftijd of leeftijdscategorie van de patiënt bij een melding is derhalve van belang.

#### *Signaaldetectie*

Bereidende apothekers volgen de bijwerkingengegevens in hun farmacovigilantiesysteem voortdurend en daarnaast periodiek (signaaldetectie) om te bepalen of zich nieuwe of gewijzigde risico's voordoen. De gebruikte methode voor signaaldetectie voldoet daarbij aan de volgende eisen:

- de methode is geschikt voor de data<sup>5</sup>;
- de signaaldetectie wordt periodiek uitgevoerd;
- de signaaldetectie wordt duidelijk gedocumenteerd (GVP Module 9, IX.B.2 en IX.B.5).

Gedetecteerde signalen worden gevalideerd op basis van een onderzoek naar:

- individuele meldingen van bijwerkingen;
- geaggregeerde gegevens;
- literatuurinformatie;
- eventuele andere gegevensbronnen.

Een signaal is valide als er voldoende bewijsmateriaal is voor een nieuw mogelijk oorzakelijk verband, of als het een nieuw aspect van een bekend verband aantoont waardoor verdere analyse van het signaal nodig is. Alle gevalideerde signalen worden zo spoedig mogelijk gemeld aan IGJ

5.1.2e [@igj.nl](mailto:@igj.nl)).

## **2.8 Reclame en gunstbetoon**

Reclame voor dan wel gunstbetoon met betrekking tot een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning is verleend, is volgens artikel 84, eerste lid van de Geneesmiddelenwet verboden.

Of sprake is van reclame, zal van geval tot geval moeten worden beoordeeld. De geadresseerde, de inhoud, opmaak, presentatie en context waarin de uiting wordt gedaan, zijn factoren die van invloed zijn op de vraag of sprake is van reclame. Een uiting met een puur informatief karakter valt buiten het kader van de Geneesmiddelenwet.

<sup>4</sup> WHO-UMC causality assessment system (<http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>).

<sup>5</sup> Dit houdt kortweg in dat bij een beperkt aantal meldingen kan worden volstaan met een navenant eenvoudige methode.

Niet tot reclame behoort:

- de bijsluiter bij of etikettering van een geneesmiddel;
- een brief of een e-mailbericht ter inwilliging van een verzoek om informatie over een geneesmiddel;
- concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking;
- verkoopcatalogi en prijslijsten, voor zover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan.

Als verkoopbevorderende elementen in of bij de informatie en documentatie zijn opgenomen, kan wel sprake zijn van reclame.

In geval van het in algemeen beschikbare informatie vermelden van de indicatie, waarvoor een apotheekbereiding is bestemd, zal een reclamedoeleinde kunnen worden aangenomen. Aan de andere kant moet het voor een voorschrijvend arts of afnemend apotheek controleerbaar zijn voor welke indicatie een bepaalde apotheekbereiding is bedoeld. Of uitingen gericht op de voorschrijvend arts of de afnemend apotheker aangemerkt worden als reclame is sterk afhankelijk van de inhoud en context en zal door IGJ van geval tot geval beoordeeld worden.

Het is de bereidende apotheek toegestaan antwoorden te geven op verzoeken om informatie over apotheekbereidingen die hij kan leveren. Op verzoek van een voorschrijvend arts of de afnemende apotheek kan de bereidende apotheek informeren over de indicatiestelling van een bereid product. Deze informatie mag geen reclame bevatten.

Prijslijsten of verkoopcatalogi vallen buiten het reclamebegrip wanneer deze geen verkoopbevorderende elementen bevatten. Zo kunnen het vermelden van de indicatie of een aanprijzende opmaak, presentatie en context waarin prijslijsten worden verstrekt ertoe leiden dat sprake is van reclame. Een verkoopcatalogus of een prijslijst mag ongevraagd worden toegestuurd aan personen voor wie de prijslijst relevant is, bijvoorbeeld aan apothekers.

Bonussen en kortingen die het doel hebben een bepaald ongeregistreerd geneesmiddel aan te prijzen (bijvoorbeeld in de vorm van een prijsactie) zijn verboden. Dit moet worden onderscheiden van regulier prijsbeleid en kortingen voortkomend uit prijsonderhandelingen in het kader van de vergoeding van ongeregistreerde geneesmiddelen door de zorgverzekeraar.

### **3. Gedoogverklaring**

#### *Route voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring*

Op basis van artikel 2, eerste lid, van de beleidsregel dient de bereidende apotheek in het bezit te zijn van een geldige gedoogverklaring. Dit heeft tot gevolg dat bereiden en doorleveren van eigen apotheekbereidingen pas is toegestaan na ontvangst van een gedoogverklaring. Procesvalidatie en bepaling van de houdbaarheid dient wel al te zijn ingevoerd door de bereidende apotheek alvorens IGJ inspecteer voor de afgifte van een gedoogverklaring.

Een gedoogverklaring wordt voor één of meerdere toedieningsvormen/bereidingshandelingen afgegeven. Daarbij wordt tevens vermeld of de gedoogverklaring geldt voor producten met speciale eisen zoals beschreven in de GMP-richtsnoer. Bijlage 1 bij dit document geeft de categorieën aan waarvoor een gedoogverklaring wordt afgegeven.

Voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring vult de bereidende apotheek een formulier in. Dit formulier staat op de website van IGJ [<link toevoegen>](#). Bijlage 2 bij dit document geeft aan welke initiële informatie IGJ met dit formulier opvraagt .

Na ontvangst van het ingevulde formulier zal IGJ contact opnemen met de aanvrager voor het maken van verdere afspraken.

- Bereidende apotheken die na ingang van de beleidsregel starten met doorleveren van eigen apotheekbereidingen

Bereidende apotheken die willen starten met doorleveren van eigen apotheekbereidingen na ingang van de beleidsregel mogen dit pas doen nadat IGJ een gedoogverklaring heeft afgegeven.

- Bereidende Apotheken die vóór de ingang van de beleidsregel al eigen apotheekbereidingen doorleveren

Zoals in artikel 9 van de beleidsregel beschreven geldt voor bereidende apotheken die vóór ingang van de beleidsregel op [<datum>](#) al eigen apotheekbereidingen doorleveren en dit willen blijven doen bij ingang van de beleidsregel, het overgangsrecht. Daarvoor dienen ze vóór [<datum>](#) een schriftelijk verzoek in bij IGJ.

Over een periode tot uiterlijk [<datum>](#) inspecteert IGJ alle apotheken die al vóór [<datum>](#) eigen apotheekbereidingen doorleveren conform de informatie in de G-standaard. Levert de apotheek niet door, en staat de bereiding wel zo aangemeld in de G-standaard dan ligt de bewijslast bij de bereidende apotheek.

IGJ is zelf ook bezig met een inventarisatie van het veld. Het is in dat kader mogelijk dat IGJ contact opneemt of al op heeft opgenomen met de desbetreffende apotheek. Ook al heeft IGJ contact gehad, dan nog dienen bestaande bereidende apotheken zich aan te melden zoals in deze rubriek aangegeven.

- Wijziging van de gedoogverklaring

Indien een bereidende apotheek wilt gaan bereiden en doorleveren voor een ander soort toedieningsvormen/bereidingshandelingen of voor producten met speciale eisen dan waarvoor de gedoogverklaring geldt, dan dient dit kenbaar te worden gemaakt bij IGJ door het insturen van een ingevuld formulier. Dit formulier staat op de website van IGJ [<link toevoegen>](#). IGJ kan dan nagaan of een aanvullende inspectie nodig is. IGJ zal dan contact opnemen voor het maken van verdere afspraken.

Ook als een bereidende apotheek niet meer alle soorten toedieningsvormen/ bereidingshandelingen en/of producten met speciale eisen vermeld op de gedoogverklaring bereid en collegiaal doorlevert, of in het geheel geen eigen apotheekbereidingen meer collegiaal doorlevert, dient dit kenbaar te worden gemaakt door het sturen van het ingevulde formulier naar IGJ. Dit formulier staat op de website van IGJ [<link toevoegen>](#).

#### *Inspectie door IGJ voor het verkrijgen of wijzigen van een gedoogverklaring*

De inspectie voor het verkrijgen van een gedoogverklaring bestaat vrijwel altijd uit een bezoek van IGJ aan de locatie waar de bereidingen plaats vinden. In de breedte wordt getoetst of de bereidende apotheek voldoet aan alle in de beleidsregel opgenomen voorwaarden voor de voorgenomen

toedieningsvormen/bereidingshandelingen en eventueel producten met speciale eisen conform de GMP-richtlijn. IGJ zal dan ook alles bekijken dat nodig is om een goed beeld te vormen voor het afgeven van een gedoogverklaring, rekening houdend met de indeling op toedieningsvormen/bereidingshandelingen en producten met speciale eisen. Onder deze laatste categorie vallen onder andere  $\beta$ -lactam antibiotica, andere zeer sensibiliserende antibiotica of stoffen, zeer sterk werkende stoffen en zeer toxische stoffen. Nadere informatie is te vinden in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, hoofdstuk 3.6; [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)).

Een inspectiebezoek is altijd een steekproef. Het is niet mogelijk om alles te bekijken en te beoordelen. Om een beter beeld te krijgen hoe een GMP- inspectie verloopt en hoe een bedrijf zich hier op kan voorbereiden klik hier [<link inbouwen>](#).

Ook voor de productdossiers zal een steekproef worden genomen.

Informatie over wat IGJ doet na de inspectie is terug te vinden op de website van IGJ:

[\(Zo ziet een GMP-inspectiebezoek eruit | Geneesmiddelen | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd \(igj.nl\)\)](#) [<link toevoegen>](#).

Vervolgens maakt IGJ het definitieve inspectierapport openbaar middels publicatie op haar website ([www.igj.nl](http://www.igj.nl)).

Nadere informatie over het openbaar maken van rapporten is te vinden op de website van IGJ:

[Wat maken we openbaar | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd \(igj.nl\)](#) [<link toevoegen>](#).

Afhankelijk van de bij inspectie onderzochte toedieningsvormen/bereidingshandelingen en de uitkomst van de inspectie wordt een gedoogverklaring afgegeven voor alle toedieningsvormen/-bereidingshandelingen of voor een bepaald soort toedieningsvormen/bereidingshandelingen. Op de gedoogverklaring wordt ook aangegeven of de gedoogverklaring geldt voor een bepaalde categorie producten met speciale eisen (zie bijlage 1 bij dit document).

Als IGJ tekortkomingen constateert wordt bekeken wat de gevolgen daarvan zijn. Het kan zijn dat er bijvoorbeeld eerst een verbeterplan aangeleverd moet worden alvorens een gedoogverklaring kan worden afgegeven. Ook is er de optie dat de gedoogverklaring niet afgegeven kan worden totdat verbeteringen zijn doorgevoerd en er een nieuw inspectiebezoek heeft plaatsgevonden. En zelfs kan er de noodzaak zijn om handhavend op te treden. Dit alles zal afhangen van de geconstateerde tekortkomingen, het totale aantal en de ernst van de tekortkomingen.

In het rapport van IGJ dat openbaar wordt gemaakt, staat vermeld of een gedoogverklaring is afgegeven en voor welke toedieningsvormen/bereidingshandelingen en voor welke producten met speciale eisen

Bij aanmelding door apotheken die na ingangsdatum van de beleidsregel willen starten met bereiden en doorleveren en bij aanmeldingen voor wijziging in een geldige gedoogverklaring is IGJ voornemens de termijn van 90 dagen aan te houden vanaf het moment van aanmelding tot afgifte van gedoogverklaring indien de apotheek voldoet aan de bepalingen in de beleidsregel. Deze termijn is wel afhankelijk van de medewerking van de apotheek.

Zoals vermeld in de beleidsregel zal IGJ vóór [<datum>](#) alle bereidende apotheken inspecteren die vóór het ingaan van de beleidsregel al apotheekbereidingen doorleverde onder de circulaire. De volgorde van inspectie bepaalt IGJ op basis van een risicomodel waarin onder andere de aard van de bereidingen, de omvang en de historie meegewogen worden. Daarnaast kan IGJ altijd inspecteren op basis van een melding of incident.

Indien een apotheek een product met een toedieningsvorm wilt gaan bereiden en doorleveren die nog niet op de gedoogverklaring staat, verwacht de inspectie dat de bereidende apotheek de bepalingen ten aanzien van de procesvalidatie, houdbaarheid en bewaartermijnen zoals weergegeven in de beleidsregel, in dit toezichtdocument en de GMP, volgt. Voor deze fase is geen gedoogverklaring nodig. Indien deze activiteiten niet zijn ingezet is het ook niet toetsbaar of de apotheek in staat is aan de voorwaarden zoals gesteld in de beleidsregel, het toezichtdocument en de GMP te voldoen.

#### *Geldigheid gedoogverklaring en verlenging*

Een gedoogverklaring is maximaal 3 jaar geldig. Ook nadat er een gedoogverklaring is afgegeven, kan IGJ te allen tijde besluiten om een apotheek te inspecteren die al een gedoogverklaring heeft. IGJ blijft risicogestuurd toezicht uitvoeren.

Indien op een later moment wordt geconstateerd dat niet meer (volledig) aan de vereisten wordt voldaan, kan IGJ een gedoogverklaring volledig of op onderdelen intrekken.

Ten minste drie maanden vóór het verstrijken van de geldigheid van de gedoogverklaring zal toetsing door IGJ kunnen plaatsvinden. IGJ informeert u over de plaats te vinden inspectie (vorm en datum). Mocht de situatie zich voordoen dat door toedoen van IGJ niet tijdig een verlenging van de gedoogverklaring kan worden afgegeven, dan blijft de gedoogverklaring geldig totdat IGJ een besluit heeft genomen.

## **4. Toezicht**

### **4.1 Inleiding**

Patiënten moeten erop kunnen vertrouwen dat op de juiste gronden wordt gekozen voor een doorgeleverde apotheekbereiding en dat doorgeleverde apotheekbereidingen van goede kwaliteit zijn. Dit is als eerste de verantwoordelijkheid van de zorgprofessionals, die bij het doorleveren van eigen apotheekbereidingen betrokken zijn. IGJ ziet er op haar beurt op toe dat apotheken (zowel de bereidende apotheek als de afnemende apotheek) zich houden aan de gedragslijn, zoals in de beleidsregel beschreven.

### **4.2 Vormen van toezicht buiten de inspectie voor het afgeven van een gedoogverklaring**

#### *Twee vormen van toezicht*

IGJ gebruikt ten aanzien van de beleidsregel twee vormen van toezicht buiten de inspectie voor het afgeven van een gedoogverklaring:

1. Incidententoezicht op basis van meldingen, dat vooral reactief is.
2. Risicogestuurd toezicht, dat vooral gevaarlijke situaties moet voorkomen.

#### *Incidententoezicht*

Meldingen van incidenten zijn belangrijk voor het toezicht van IGJ op de beleidsregel en kunnen voor IGJ aanleiding zijn om een nader onderzoek te starten. Binnen het incidententoezicht op de beleidsregel onderscheidt IGJ drie verschillende meldingen:

1. Productdefecten
2. Farmacovigilantie meldingen
3. Meldingen van derden

#### • *Productdefecten*

Op basis van de beleidsregel en daaruit voortvloeiend de voorschriften inzake Good Manufacturing Practices (GMP) dienen apotheken, die eigen apotheekbereidingen doorleveren, productdefecten met betrekking tot doorgeleverde apotheekbereidingen bij het meldpunt geneesmiddelen tekorten en –defecten (via [www.meldpuntgeneesmiddelen tekortendefecten.nl](http://www.meldpuntgeneesmiddelen tekortendefecten.nl)) te melden. IGJ vraagt de apotheker meestal zelf onderzoek te doen. IGJ beoordeelt vervolgens het onderzoeksrapport. In sommige gevallen doet IGJ ook zelf onderzoek.

- *Farmacovigilantie meldingen*

Op basis van de beleidsregel en daaruit voortvloeiend de voorschriften inzake *Good Pharmacovigilance Practices* dienen zowel bereidende als afnemende apothekers van doorgeleverde apotheekbereidingen ontvangen meldingen van bijwerkingen zo spoedig mogelijk aan het Bijwerkingencentrum Lareb te melden. De termijnen voor melding van een bijwerking worden in de beleidsregel genoemd.

Lareb geeft signaleringen af aan IGJ, indien zij daarvoor aanleiding ziet.

- *Meldingen van derden*

Ten slotte kan iedereen incidenten, misstanden en structurele tekortkomingen bij IGJ melden. Ook wanneer iemand van mening is dat een partij een apotheekbereiding doorlevert, terwijl men zich niet conformeert aan de eisen van de beleidsregel, kan hiervan melding worden gemaakt bij IGJ (via [www.igj.nl](http://www.igj.nl)). Op basis van de melding weegt IGJ af in hoeverre het instellen van een nader onderzoek nodig is. IGJ verzoekt u in alle gevallen eerst in contact te treden met de betreffende partij, alvorens tot melding over te gaan.

#### *Risicogestuurd toezicht*

Bij risicogestuurd toezicht richt IGJ zich op de grootste risico's betreffende doorgeleverde apotheekbereidingen. Om deze risico's goed in beeld te krijgen verzamelt, analyseert en verrijkt IGJ zoveel mogelijk informatie over doorgeleverde apotheekbereidingen, bereidende en doorleverende apotheken en afnemende apotheken. Vervolgens kiest IGJ binnen het risicogestuurd toezicht op de beleidsregel voor drie verschillende invalshoeken, waarbij de patiëntveiligheid voorop staat:

1. Productdossierbenadering
2. Productiebenadering
3. Productbenadering

- *Productdossierbenadering*

Om te waarborgen dat patiënten niet aan onnodige risico's worden blootgesteld is het van belang dat er een goed productdossier aan een doorgeleverde apotheekbereiding ten grondslag ligt. Binnen het risicogestuurd toezicht richt IGJ zich hoofdzakelijk op de producten, waarbij er een reële kans bestaat dat patiënten onnodig met een doorgeleverde apotheekbereiding worden behandeld, terwijl er (mogelijk) ook een geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar is. Daarbij kan gedacht worden aan doorgeleverde apotheekbereidingen, waarvoor geldt dat weliswaar voor een kleine patiëntengroep sprake is van het ontbreken van geregistreerde adequate alternatieven, maar waarbij uit de risicoanalyses naar voren komt dat de doorgeleverde apotheekbereiding voor een veel grotere patiëntengroep wordt toegepast dan onder de beleidsregel is toegestaan. Ook kan sprake zijn van doorgeleverde apotheekbereidingen, waarvoor duidelijk geen geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar is in Nederland, maar waarvoor tevens geldt dat hiervoor ook geen farmacotherapeutische rationale bestaat.

Daarnaast richt IGJ zich op het risico dat patiënten onnodig worden blootgesteld aan een doorgeleverde apotheekbereiding met een in de ogen van IGJ slechte ontwerpkwaliteit of op het risico dat er onvoldoende inzicht is in kritische kwaliteitsparameters.

- *Productiebenadering*

Naast een goed productdossier is het belangrijk dat doorgeleverde apotheekbereidingen ook onder de juiste omstandigheden worden bereid. Om die reden kijkt IGJ ook naar GMP gerelateerde risicofactoren. Naast de complexiteit van het bereidingsproces, de toedieningsvorm, beoogde toedieningsroute wordt ook het risico van kruiscontaminatie op basis van de faciliteit, apparatuur, type product, proces en werkzame stof meegewogen. Ook wordt rekening gehouden met de kennis, die IGJ heeft opgedaan uit GMP bezoeken in het verleden.

- *Productbenadering*

Om na te gaan of de randvoorwaarden (goed productdossier, bereiding en analyse onder GMP omstandigheden) uiteindelijk ook resulteren in een kwalitatief hoogwaardige apotheekbereiding voor de patiënt, kan IGJ monsteronderzoeken uitvoeren.

**Bijlage 1: Categorieën waarvoor een gedoogverklaring kan worden afgegeven**

- A. Aseptisch geproduceerde steriele toedieningsvormen
- B. Terminaal gesteriliseerde toedieningsvormen
- C. Niet-steriele vloeistoffen
- D. Tabletten
- E. Capsules
- F. Zetpillen
- G. Zalven/Crèmes
- H. Andere toedieningsvormen/bereidingshandelingen, namelijk:

- I. Producten met speciale eisen zoals beschreven in de GMP-richtsnoer:
  - β-lactam antibiotica
  - Andere zeer sensibiliserende antibiotica of stoffen
  - Zeer sterk werkende stoffen
  - Zeer toxische stoffen
  - Overige, namelijk:

**Bijlage 2: Informatie in te vullen in het formulier bij aanvraag/wijziging van een gedoogverklaring**

Apotheek: KvK-vestigingsnummer

Gevestigd apotheker: voorletters en achternaam

Gegevens contactpersoon: voorletters, achternaam, e-mail adres, (mobiel)telefoonnummer

Soort wijziging:

- Aanmelding bestaande bereidende apotheek die doorlevert
- Aanmelding bereidende apotheek die doorlevert
- Wijziging in de toedieningsvormen vermeld op uw huidige gedoogverklaring
- Volledige afmelding van bereidende apotheek die doorlevert

Bereiden en doorleveren betreft de volgende toedieningsvormen/bereidingshandelingen:

- Aseptisch geproduceerde steriele toedieningsvormen
- Terminaal gesteriliseerde toedieningsvormen
- Niet-steriele vloeistoffen
- Tabletten
- Capsules
- Zetpillen
- Zalven/Crèmes
- Andere toedieningsvormen/bereidingshandelingen, namelijk:

Producten met speciale eisen zoals beschreven in de GMP-richtsnoer

- $\beta$ -lactam antibiotica
- Andere zeer sensibiliserende antibiotica of stoffen
- Zeer sterk werkende stoffen
- Zeer toxische stoffen
- Overige (met een toelichting om welke stoffen het gaat)

**Alvorens het formulier op de IGJ website in te vullen, is het advies om eerst na te gaan of u producten met speciale eisen wilt gaan bereiden en doorleveren. Het formulier op de website kan namelijk niet tussentijds worden opgeslagen.**