



Toezicht op beleidsregel collegiaal doorleveren van apotheekbereidingen

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd



Programma

- > Opening
- > Inleiding
- > Praktische kant van toezicht op de beleidsregel
- > Kwaliteit doorgeleverde bereidingen (GMP)
- > Vragen en reacties
- > Afsluiting



Inleiding

- > **Ingangsdatum:** Vanaf *01 oktober 2024* is de nieuwe beleidsregel 'collegiaal doorleveren en ter handstellen van apotheekbereidingen' van toepassing

- > **Vervanging:** Met de inwerkingtreding van deze beleidsregel vervalt de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' en de bijbehorende annexen

- > **Toepassingsgebied:**
 - > Apotheken die geneesmiddelen bereiden en afleveren aan andere apotheken
 - > Afnemende apotheken van apotheekbereidingen



Voorwaarden beleidsregel

- > De bereidende apotheek dient vermeld te zijn in het **register van gevestigde apothekers** van IGJ. [Register van gevestigde apothekers | Eerstelijnszorg | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd \(igj.nl\)](#)
- > De voorwaarden zoals vastgelegd in de **huidige Circulaire en bijbehorende annexen** zullen niet veranderen en zoveel mogelijk gelijk blijven
- > Uitzondering: met ingang van de beleidsregel is bereiden en doorleveren van eigen bereidingen pas toegestaan na ontvangst van een **gedoogverklaring**



Voorwaarden beleidsregel

- › Er is geen geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar in Nederland
- › De bereidende apotheker heeft de doorgeleverde bereidingen op productniveau aangemeld bij de G-Standaard van Z-Index
- › Voor elke doorgeleverde bereiding is een productdossier gemaakt waarin aan een aantal basiseisen invulling moet worden gegeven
- › De productie voldoet aan Good Manufacturing Practice (GMP)
- › De apotheek heeft een functionerend farmacovigilantiesysteem en meldt bijwerkingen bij Lareb

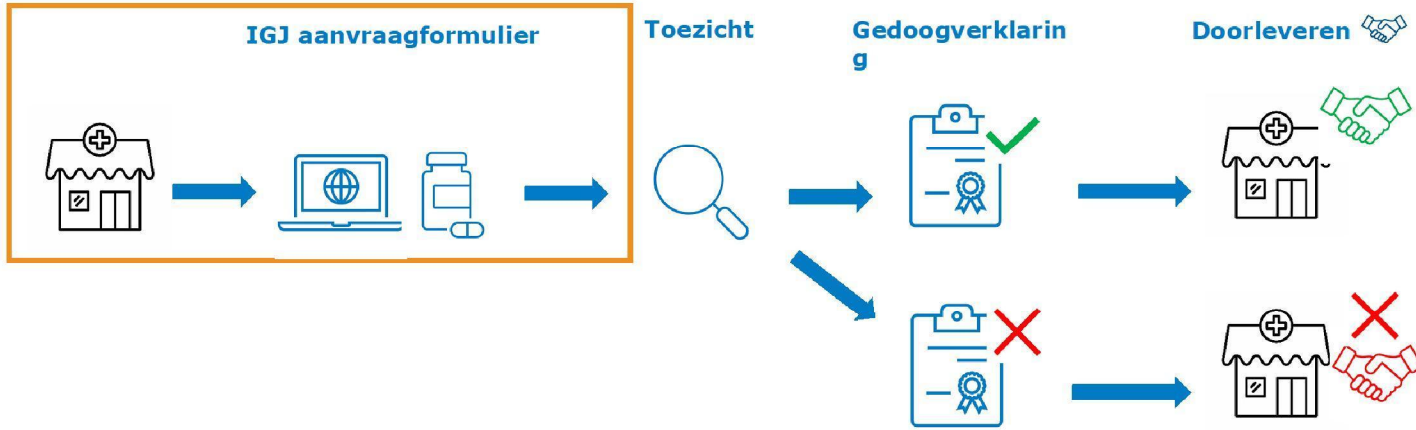


Praktische kant van toezicht op de beleidsregel

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd



Route aanvraag \Rightarrow afgifte gedoogverklaring





Formulier 'aanmelding/wijziging doorleveren apotheekbereidingen'

Het formulier zal te vinden zijn op de IGJ Website

Wanneer wordt dit formulier ingevuld?

- > Aanmelding bestaande doorleverende apotheek
- > Aanmelding nieuwe doorleverende apotheek
- > Wijziging in de toedieningsvormen vermeld op uw huidige gedoogverklaring
 - Voor andere wijzigingen zoals verhuizing adres apotheek/bereidingslocatie of wijziging gegevens contactpersoon stuurt u een bericht naar 5.1.2e [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl).
- > Volledige afmelding doorleverende apotheek



Overgangsrecht

- > Voor **bestaande bereidende en doorleverende apotheken** die al onder de Circulaire werkten, geldt het **overgangsrecht**:
 - Aanmelden vóór 01 november 2024
 - Collegiaal blijven doorleveren onder de voorwaarden van de circulaire tot de inspectie heeft bepaald of aan de betreffende bereidende apotheek een gedoogverklaring wordt afgegeven
 - Overgangsrecht is geldig tot 01 oktober 2028



Inhoud formulier

Gegevens apotheek

KvK-vestigingsnummer*

Het gaat hier om het vestigingsnummer van de bereikingslocatie

Vestigingsnummer *

▼ Test EMZ Nevenvestiging Govert

KVK-nummer 69599084 **Hoofdvestiging** Nee

Statutaire naam

Registratiedatum 10-07-2017

▷ **correspondentieadres** ←

▷ **bezoekadres** ←



Inhoud formulier

Naam gevestigd apotheker

Aanhef

Voorletter(s) *

Tussenvoegsel(s)

Achternaam *

Gegevens . contactpersoon

Aanhef

Voorletter(s) *

Tussenvoegsel(s)

Achternaam *

Uw e-mailadres: *

(Mobiel) telefoonnummer *



Inhoud formulier: Toedieningsvormen

	Toedieningsvorm	Nieuw	Bestaand	Afmelden
A	Aseptisch geproduceerde steriele toedieningsvormen			
B	Terminaal gesteriliseerde toedieningsvormen Parametrische vrijgifte ja/nee			
C	Niet-steriele vloeistoffen			
D	Tabletten			
E	Capsules			
F	Zetpillen			
G	Zalven/crèmes			
H	Andere bereidingshandelingen/toedieningsvormen: (Toelichting vereist)			



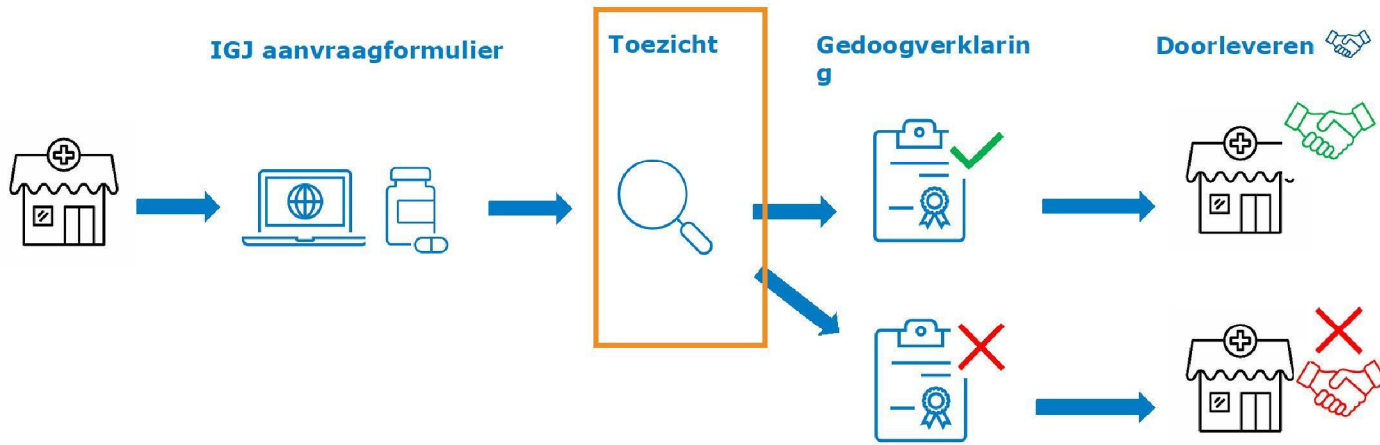
Inhoud formulier: Producten met speciale eisen

Maakt u 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 (*U wordt verzocht hierna in ieder geval aan te geven om welke stoffen het gaat.*)



Route aanvraag \Rightarrow afgifte gedoogverklaring





Toezicht voorafgaand aan afgeven van gedoogverklaring

- › De IGJ zal na aanmelding inspecties uitvoeren bij alle apotheken die al collegiaal doorleveren (bestaande) of wensen collegiaal door te leveren (nieuwe)
 - Bepalend of de betreffende bereidende apotheek een **gedoogverklaring** ontvangt
 - Bij de beoordeling van het verzoek om een (wijziging in de) gedoogverklaring, toetst de inspectie aan **alle voorwaarden uit de beleidsregel**
 - IGJ maakt het definitieve inspectierapport openbaar middels publicatie op haar website

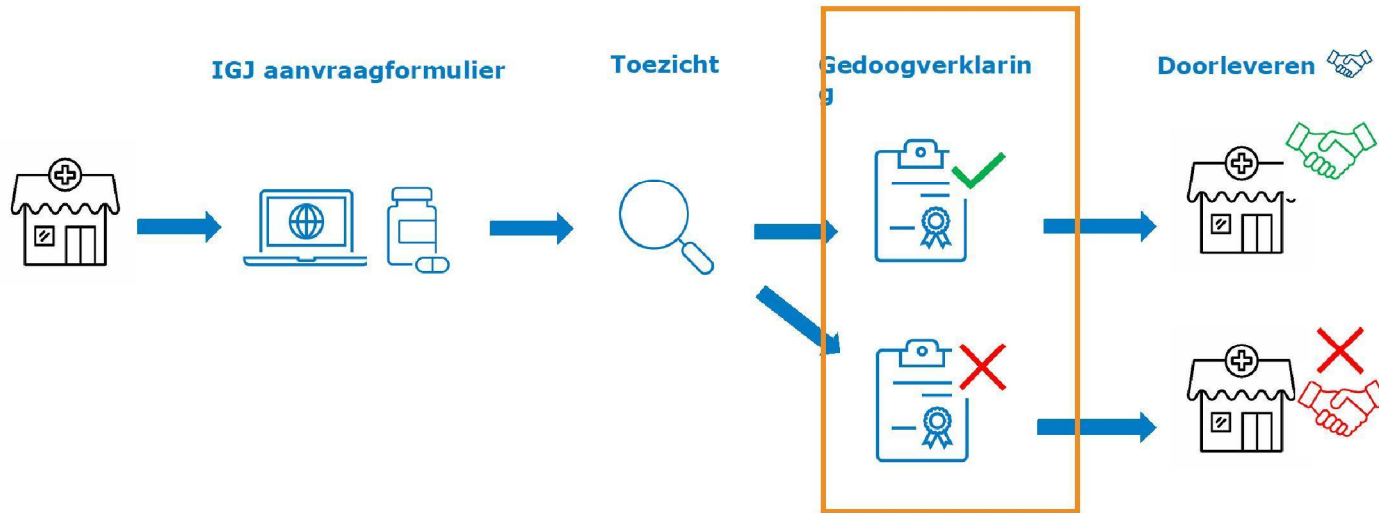


Toezicht voorafgaand aan afgeven van gedoogverklaring

- › Positief inspectie resultaat: leidt tot het afgeven van een gedoogverklaring
- › Bij (grote) tekortkomingen wordt één van de volgende stappen ondernomen:
 1. Een plan van aanpak ter verbetering wordt door de bereidende apotheek opgesteld om te beoordelen of een gedoogverklaring kan worden afgegeven
 2. Negatief resultaat: geen afgifte van gedoogverklaring



Route aanvraag ⇒ afgifte gedoogverklaring





Inhoud gedoogverklaring

2. GEDOOGVERKLARING

Hiermee zeg ik toe dat apotheek <naam + adres> voldoet aan de voorwaarden zoals genoemd in de Beleidsregel collegiaal doorleveren en ter handstellen van apotheekbereidingen. Dit betekent dat de minister tot en met <datum> voornamelijk niet tot handhavend optreden ex de Geneesmiddelenwet zal overgaan bij apotheek <naam> voor de volgende toedieningsvormen/bereidingshandelingen op de bereidingslocatie <adres>:

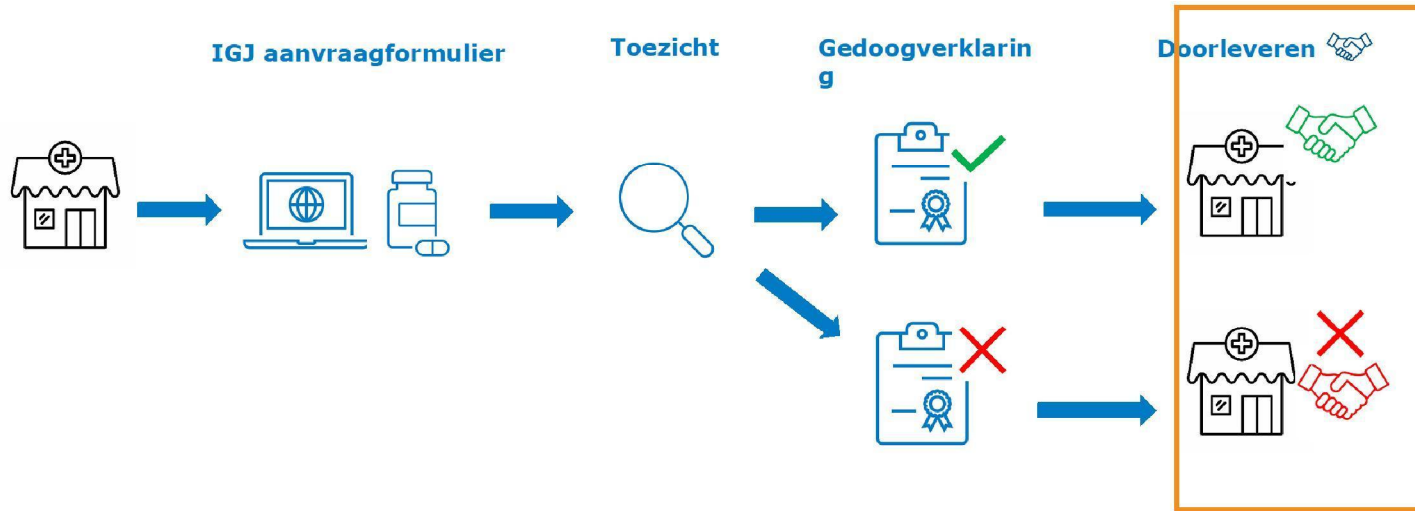
- A. Aseptisch geproduceerde steriele toedieningsvormen
- B. Terminaal gesteriliseerde toedieningsvormen
- C. Niet-steriele vloeistoffen
- D. Tabletten
- E. Capsules
- F. Zetpillen
- G. Zalven/Crèmes
- H. Andere toedieningsvormen/bereidingshandelingen, namelijk:

- I. Verduidelijkingen of beperkingen, namelijk:

- > Bij punt I in het kader kunnen* verduidelijkingen of beperkingen worden aangegeven. Deze kunnen ook betrekking hebben op **speciale productcategorieën** te weten:
 - > β -lactam-antibiotica, andere zeer sensibiliserende antibiotica, overige producten met speciale eisen
 - > parametrische vrijgifte bij terminaal gesteriliseerde producten
 - > beperkende voorwaarden bij het doorleveren van eigen bereidingen



Route aanvraag ⇒ afgifte gedoogverklaring





Doorleveren binnen geldigheid van gedoogverklaring

- › De gedoogverklaring wordt voor **maximaal drie jaar** afgegeven.
 - Er vindt toetsing plaats om te beoordelen of een gedoogverklaring kan worden verlengd
 - Elke wijziging wordt beoordeeld door de inspectie en kan leiden tot een nieuw bezoek
 - De inspectie kan te allen tijde besluiten om een inspectie uit te voeren

- › De inspectie kan de gedoogverklaring wijzigen of intrekken indien blijkt dat niet langer wordt voldaan aan de voorwaarden uit de beleidsregel.

Vragen/reacties?





Kwaliteit doorgeleverde bereidingen

Good Manufacturing Practice

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd



Inhoudsopgave

- > Inleiding
- > GMP bevindingen
- > Aandachtspunten



Belang van GMP

- › Doorgeleverde bereidingen moeten voldoen aan de GMP. Het doel van GMP is dat het product van consistente kwaliteit is en dus veilig is voor de patiënt
- › 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
- › Bij doorgeleverde bereidingen moeten de productkwaliteitseisen vastgelegd te zijn in het **productdossier**



Scope GMP inspecties (Eudralex Volume 4)



Quality Management

Afwijkingen/OOS/CAPA
Change control
Klachten & Product recall
Batch vrijgifte



Personnel

Training en opleiding



Quality Control

Testen eindproducten
Data Integriteit
Stabiliteitsonderzoek



Premises & Equipment



Production

Kruisbesmetting (chemisch/fysiek)
Water/omgeving monitoring



Validation

Schoonmaak, proces, apparatuur en analyse
validatie/kwalificatie



Disclaimer

Deze presentatie vervangt **niet** de GMP regelgeving waar bereidende/doorleverende apotheken aan moeten voldoen.

Er worden uitsluitend voorbeelden van paragrafen gegeven. Voor bereidende/doorleverende apotheken is conform de beleidsregel de gehele GMP onverkort van toepassing.



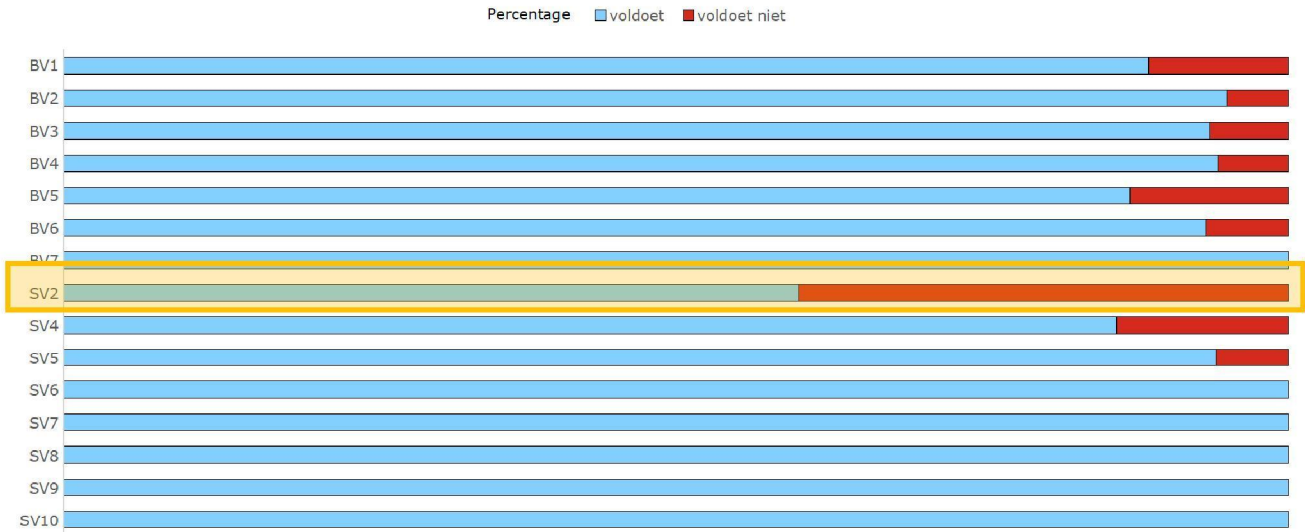
De vijf belangrijkste bevindingen bij doorleverende apotheken

- > Kruisbesmetting (chemisch/fysiek)
- > Onvolledige procesvalidatie en analyse van ontledingsproducten bij vrijgifte
- > Visuele controle & vrijgifte door verantwoordelijke apotheker
- > Stabiliteitsstudies
- > Kwaliteitsmanagementsysteem (afwijkingen/wijzigingen/CAPA)



Evaluatie kwaliteitsbeeld GMP

Voldoendes/onvoldoendes 2017 tot 2023





Kruisbesmetting (chemisch/fysiek), Schoonmaakvalidatie en Segregatie

- › Gebrek aan duidelijke scheiding, risico op verwisseling
- › Mogelijkheden voor kruisbesmetting door ontoereikende schoonmaak
- › Onvolledige of onvoldoende validatie/verificatie van schoonmaakprocedures
- › Niet correct toepassen van PDE/HBEL's, verkeerde worst-case benadering
- › Ontbreken van schoonmaakvalidatie voor niet-toegewijde losse apparatuur
- › Ontbrekende beoordelingen bij het introduceren van nieuwe producten



Onvolledige procesvalidatie en analyse van ontledingsproducten bij vrijgifte

- › Onvolledige procesvalidatie
- › Ontbreken van de analyse van ontledingsproducten (bij vrijgifte en stabiliteitsstudies)
- › Ontledingsproducten niet afdoende gevalideerd in analytische methode
- › Onbekende recovery
- › Ontbreken van testen voor ontledingsproducten
- › Ontbreken van testen voor steriliteit
- › Aanwezigheid van onzuiverheden/afbraakproducten wordt niet onderzocht



Procesvalidatie en Analytische methoden validatie

- › [Annex 15](#) Qualification and Validation

- › [EMA: Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions](#)
 - Voorbeeld: Procesvalidatie van capsules kan niet gebruikt worden voor tabletten

- › [ICH Q2R2](#) Validation of analytical procedures
 - Methoden voor verschillende formuleringen moeten apart worden gevalideerd



Visuele controle & Vrijgifte door verantwoordelijke apotheker

- › Ondeugdelijke schouwlampen/apparatuur
- › Ontbreken van oogcontroles van analisten
- › Schouwen gebeurt niet conform Europese Pharmacopee (Ph.Eur.)
- › Onvoldoende gedocumenteerd, ontbrekende/onjuiste procedures
- › Personeel niet afdoende getraind voor het schouwen
- › Onzorgvuldige vrijgifte van eindproducten en startmaterialen
- › Vrijgifte nadat het product al is uitgeleverd
- › Onjuiste toekenning houdbaarheid



Stabiliteitsstudies

- › OOS bij stabiliteitsstudies onvoldoende onderzocht en niet (tijdig) doorgeven aan IGJ
- › Geen stabiliteitsstudies uitgevoerd, houdbaarheid alleen op basis van literatuur
- › Ontbreken van testen/evaluatie van ontledingsproducten
- › Onvoldoende/beperkte stabiliteitsstudies
- › Ontbreken van steriliteitstest bij einde stabiliteit
- › Onjuiste toepassing ICH richtlijnen, opslagcondities niet conform ([ICH Q1AR2](#))
- › Niet gealarmeerde ruimtes voor opslag stabiliteitsmonsters



Stabiliteitsstudies - Bracketing

[ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products](#)

Definitie: Bracketing is een strategie in stabiliteitstesten waarbij alleen de uiterste varianten (zoals de hoogste en laagste concentraties) van een product getest worden, met de aanname dat de tussenliggende varianten vergelijkbaar zullen reageren.

› **Voorwaarden:**

- Producten moeten vergelijkbare formuleringen en verpakkingstypen hebben
- Er mogen geen significante verschillen verwacht worden tussen de varianten

› Wanneer wel: Geschikt voor producten met meerdere sterktes of verpakkingsformaten:

- Tabletten met dezelfde formule in verschillende doseringen
- Verpakkingen van hetzelfde materiaal in verschillende maten

› Wanneer niet: Producten met verschillende hulpstoffen of verpakkingstypes



Kwaliteitsmanagementsysteem

Afwijkingen, Wijzigingen, CAPA's

- › Onvolledige procedures
- › Niet volledig toepassen van procedures
- › Onvolledige records
- › Ontbreken van trendanalyses
- › OOS bij stabiliteit onvoldoende onderzocht
- › Geen CAPA-effectiviteits controle
- › Lang openstaande CAPA's; onvoldoende verbetercapaciteit



Aandachtspunten

IF IT'S NOT
DOCUMENTED
IT DIDN'T
Happen

Vragen/reacties?





Overige vragen?

Duidelijk.
Onafhankelijk.
Eerlijk.





Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



www.igj.nl



5.1.2e

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