

## Z1 BEOORDELING AANVRAAG EN ONTWERPKWALITEIT VAN APOTHEEK BEREIDINGEN

### Inleiding

Dit GMP-Z hoofdstuk heeft als onderwerp het beoordelen van de aanvraag en de ontwerpkwaliteit van apotheek bereidingen, een onderwerp dat ontbreekt in de GMP. De Europese GMP-richtsnoeren gaan voornamelijk over het bereidingsproces; ze kennen geen hoofdstuk over het ontwerpen van het product. Het ontwerp hangt uiteraard wel zeer nauw samen met het bereidingsproces. De hoofdstukken van de GMP waar het ontwerp het meest mee te maken heeft zijn hoofdstukken 1 'Farmaceutisch kwaliteitssysteem', 4 'Documentatie' en 5 'Productie'. De GMP-Z Z1 werkt dit verder uit.

Hoofdstuk 1 van de GMP meldt dat aandacht moet worden besteed aan productevaluatie - een periodieke evaluatie van de productkwaliteit per product - en aan risicoanalyse. In april 2013 is een Europese Farmacopee monografie van kracht geworden met als titel: 'Pharmaceutical Preparations' [a]. Dit is een algemene monografie over de bereiding van farmaceutische preparaten, die aangeeft welke specifieke Farmacopee monografieën aangaande actieve bestanddelen, hulpstoffen en doseervormen van toepassing zijn bij de bereiding van geneesmiddelen, waaronder expliciet inbegrepen de apotheek bereidingen. De monografie besteedt hierbij aandacht aan ontwerpaspecten, zoals de overweging om al dan niet tot een apotheek bereiding over te gaan en de formulering. Waar van toepassing zijn de voorschriften uit deze monografie, die een wettelijke status hebben, als uitgangspunt genomen voor de GMP-Z1 richtsnoeren.

Bepalend voor het ontwerp van een geneesmiddel is het farmacotherapeutisch doel en de daarmee samenhangende keuze voor een toedieningsvorm. De fysische en chemische eigenschappen van het werkzaam bestanddeel bepalen daarna de concrete mogelijkheden. Tijdens het ontwerpproces worden de kritische stappen in het bereidingsproces gedefinieerd, waarna goede bewaking van het bereidingsproces mogelijk wordt. De kwaliteit van het aldus tot stand gekomen ontwerp is bepalend voor de kwaliteit van het eindproduct. Voor de farmaceutische industrie zijn richtlijnen hierover beschreven door de ICH [b]. Het doel van deze richtlijn is het ontwerp van een goed productieproces, opdat dit een product oplevert van een constante kwaliteit. Kennis en ervaring, opgedaan bij het formuleringsonderzoek en bij de bereiding, moeten gebruikt worden om de kwaliteit van het geneesmiddel nader te onderbouwen, net zoals ook op basis van risicomanagement de kwaliteit op later moment nog kan worden bijgestuurd of verbeterd. Dit laatste onderdeel is specifiek uitgewerkt in de ICH Q9 [c].

Ook van deze twee ICH-richtlijnen zijn veel details niet van toepassing voor de apotheek. Toch zijn de belangrijkste principes herkenbaar, ook wanneer het gaat om het bereiden voor eigen patiënten: de apotheker legt in zijn kwaliteitshandboek vast hoe hij omgaat met het ontwerpen van geneesmiddelen en op welke wijze verbeteringen worden doorgevoerd.

Vanwege het ontbreken van regelgeving binnen de GMP voor beoordeling van de aanvraag en ontwerpkwaliteit van bereidingen is deze richtlijn van toepassing op zowel individuele als voorraadbereidingen, en VTGM handelingen.

## Richtsnoeren GMP-Z Z1

### **Principe**

Vanuit zijn zorgverlenerschap is de apotheker verantwoordelijk voor een goed ontwerp van de samenstelling en het bereidingsvoorschrift van de onder diens verantwoordelijkheid bereide geneesmiddelen.

### **Beoordeling**

- Z1.1 Bij de beoordeling van een aanvraag voor apotheekbereiding zijn de voorschrijvende arts, de patiënt en de apotheker betrokken. De apotheker is hierbij verantwoordelijk voor zowel het uitvoeren van een farmacotherapeutische toets als een farmaceutisch technische toets op de uitvoerbaarheid van de bereiding<sup>1</sup>.
- Z1.2 Door middel van een risicoanalyse wordt afgewogen of de apotheekbereiding verantwoord is en/of een toegevoegde waarde heeft. Aan de orde komen in onderstaande volgorde <sup>2</sup>:
1. het afwezig zijn van een geregistreerd adequaat alternatief
  2. de farmacotherapeutische rationale
  3. farmaceutisch technisch ontwerp
  4. het gebruiksgemak
  5. patiëntveiligheid (inclusief procesveiligheid)
  6. ARBO<sup>11</sup> en milieu-aspecten
- De uitkomst van de uitgevoerde risicoanalyse wordt vastgelegd.
- Z1.3 Aansluitend op de bij Z1.2 genoemde risicoanalyse wordt systematisch nagegaan of risicoafweging uitvalt in het voordeel van de apotheekbereiding, vergeleken met de standaardtherapie of met het in het geheel niet geven van medicatie.

### **Ontwerp**

#### *Algemeen*

- Z1.4 Procedures zijn beschikbaar voor het ontwerpen van de samenstelling (inclusief verpakken en etiketteren) en bereidingswijze van apotheekbereidingen en het aanpassen van handelspreparaten.
- Z1.5 De omvang en de onderbouwing van het ontwerp moet met een risicoanalyse aannemelijk zijn gemaakt<sup>3</sup>. De volgende onderwerpen worden hierbij betrokken:
- type bereiding (voorraad of individueel; bereiden uit grondstoffen of handelspreparaten)
  - chargegrootte<sup>4</sup>
  - aantal patiënten, inclusief verspreidingsgebied<sup>4</sup>
  - doseervorm
  - toedieningsroute
  - farmacologisch effect van het geneesmiddel in relatie tot de toedieningsroute
  - bereidingsproces
- Z1.6 Het ontwerp van de samenstelling en het bereidingsproces zijn gevalideerd, per product of per toedieningsvorm<sup>5</sup>.
- Z1.7 Het ontwerp is goedgekeurd en het bereidingsvoorschrift is geautoriseerd door een daartoe gekwalificeerde apotheker.

### *Grondstoffen en verpakking*

- Z1.8 Voor grondstoffen, verpakkingsmaterialen en eindproducten zijn specificaties vastgesteld.
- Z1.9 Grondstoffen en verpakkingsmaterialen voldoen aan de relevante monografieën van de Ph. Eur. Afwijkingen hiervan worden met een risicoanalyse onderbouwd.
- Z1.10 Kritische fysisch-chemische eigenschappen van werkzame stoffen en van hulpstoffen, voor zover deze van invloed zijn op de kwaliteit van het eindproduct, worden geïdentificeerd en beheerst.
- Z1.11 De werkzame stoffen en hulpstoffen zijn zodanig gekozen dat deze voor de bereider zo onschadelijk mogelijk zijn en de bereidingswijze is zodanig ontworpen dat de blootstelling aan gevaren voor de bereider minimaal is.

### *Microbiologie*

- Z1.12 Het ontwerp van de apotheekbereiding – inclusief verpakking - leidt tot een microbiologisch kwaliteitsniveau dat, gedurende de gehele houdbaarheidstermijn, past bij de toepassing en voldoet aan de specificaties voor het betreffende product.

### *Controles*

- Z1.13 Op de kritische momenten zijn in-procescontroles vastgelegd en eisen gespecificeerd waar de uitkomsten van deze controles aan moeten voldoen.
- Z1.14 Monsternamen en wijze van eindcontrole liggen vast.
- Z1.15 De bewaartermijn van bereidingen is onderbouwd. De houdbaarheid van bereidingen is door (literatuur)onderzoek vastgesteld. De mate van onderzoek is onderbouwd met een risicoanalyse<sup>6</sup>.

### **Documentatie**

- Z1.16 De ontwerpqualiteit van een gestandaardiseerde bereiding is vastgelegd in een productdossier<sup>3,7</sup>.
- Z1.17 De omvang van het productdossier wordt bepaald door het afbreukrisico, de frequentie waarin het voorschrift wordt bereid en de urgentie van de zorgvraag<sup>8</sup>.

In het productdossier van voorraadbereidingen liggen in ieder geval vast<sup>9</sup>:

- farmacotherapeutische rationale
- specificaties van grondstoffen, verpakking en eindproduct, inclusief criteria voor vrijgifte
- ontwerp samenstelling en bereidingsvoorschrift, inclusief in-proces controles, monsternamen en etikettering
- analysevoorschrift
- gebruikte bereidings- en analyse apparatuur
- validatie van bereidingsproces<sup>10</sup>
- validatie van analyse(voorschrift)
- proefbereidingen
- informatie voor patiënt of hulpverlener
- stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek
- (bijna-)fouten, recalls, farmaceutische klachten over het product, ten behoeve van periodieke productevaluatie

Voor overige bereidingen kunnen een aantal onderdelen van het productdossier, wanneer dit voldoende wordt onderbouwd, summier worden beschreven of worden weggelaten.

### **Toelichting**

<sup>1</sup> De farmacotherapeutische toets kan in het operationele proces door een andere apotheker uitgevoerd worden dan de inhoudelijke toets van de bereiding. De farmacotherapeutische toets wordt vastgelegd.

De patiënt neemt doorgaans niet direct deel aan het overleg, maar voor de patiënt is in ieder geval informatie beschikbaar over het geneesmiddel.

<sup>2</sup> De beoordeling van rationaliteit moet in verhouding staan tot de schaalgrootte van het product. Voor landelijk toegepaste producten moeten de onderbouwing vastgesteld zijn op landelijk niveau; voor regionale of individuele toepassing volstaat een lager niveau van onderbouwing [d].

Bij de beoordeling van het gebruiksgemak kan de verwachte therapietrouw een rol spelen. Onder patiëntveiligheid valt ook medicatieveiligheid: een ondeugdelijk product kan immers leiden tot schade aan de patiënt. Onder de beoordeling van ARBO en milieuaspecten wordt ook de veiligheid van het bereidende personeel gerekend.

Bij de risico-afweging wordt ook meegenomen het risico dat de patiënt loopt bij niet-beschikbaarheid van het geneesmiddel tegen het risico van een minder goed onderbouwde farmacotherapie (biofarmacie, werkzaamheid en veiligheid) en een minder goed onderzocht technisch ontwerp.

Het vastleggen van de beoordeling is afhankelijk van de schaalgrootte; bij individuele bereidingen kan op een eenvoudige manier gebeuren, bijvoorbeeld op een aanvraagformulier. De vereiste mate van onderbouwing van hangt samen met de schaal waarop de bereiding van het geneesmiddel plaatsvindt en het afbreukrisico dat dit met zich meebrengt. Omdat de beslissing om wel of niet over te gaan tot bereiden vaak binnen korte tijd en met beperkte middelen moet worden genomen, besteedt de apotheker de meeste aandacht aan dat aspect dat de meeste invloed heeft op de kwaliteit van de apotheekbereiding. De beslissing en de overwegingen die daartoe geleid zijn vastgelegd.

<sup>3</sup> Een relevant document is de Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [d]. Deze is bedoeld als advies aan overheden om kwaliteitsrichtlijnen op te stellen voor apotheekbereiding. Ook in dit document wordt aandacht besteed aan de overweging om al dan niet een apotheek bereiding uit te voeren. Daarnaast wordt het opstellen van een productdossier aanbevolen waarin het product ontwerp wordt vastgelegd. Door de Nederlandse overheid wordt het opstellen van een productdossier verplicht gesteld bij het doorleveren van geneesmiddelen [e].

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.

<sup>4</sup> Via de parameters chargegrootte, aantal patiënten en verspreidingsgebied van de patiënten wordt een indruk verkregen van het afbreukrisico. In het algemeen geldt: hoe groter het afbreukrisico, hoe uitgebreider het ontwerp moet worden onderbouwd.

<sup>5</sup> Zie voor de verdere uitwerking hiervan GMP-Z annex 15: valideren

<sup>6</sup> Bij individuele bereidingen kan de houdbaarheid door middel van literatuuronderzoek worden onderbouwd. Er moet dan nog wel nagegaan worden of de resultaten van het betreffende

onderzoek toepasbaar zijn op de eigen situatie. Bij voorraadbereidingen is doorgaans uitvoering van analytisch houdbaarheidsonderzoek vereist.

<sup>7</sup> Met het productdossier van een apotheekbereiding geeft de apotheker inzicht in de overwegingen die leiden tot het bereiden van dit specifieke preparaat, in de keuze van de samenstelling en bereidingwijze en in de wijze waarop hij de kwaliteit waarborgt. Het productdossier omvat de farmacotherapie en het ontwerp van samenstelling en bereidingwijze. Het beschrijft deze onderdelen op een overzichtelijke manier om zo de beslissingen van de apotheker vast te leggen en transparant te maken en te kunnen dienen als uitgangspunt voor de volgende bereiding van hetzelfde preparaat. Het dossier bevat ook de informatie over dit preparaat voor patiënt en zorgverleners. Het productdossier ondersteunt de handhaving van de kwaliteit en vormt het uitgangspunt wanneer zich wijzigingen voordoen. Bepalend voor de uitgebreidheid van het productdossier is het risico voor de patiënt op gezondheidsschade door fouten in het product, hetzij door het ontwerp, hetzij tengevolge van de bereiding. Naast het specifieke farmacon beïnvloeden het type bereiding en de omvang ervan dit risico [f]. De inspectie voor de gezondheidszorg stelt eisen aan het productdossier van producten die worden doorgeleverd [e].

Literatuurgegevens en onderzoeksgegevens van anderen worden in de regel gebruikt bij het opstellen van het productdossier. Gaat men uit van FNA-voorschriften dan zijn alle facetten, die van belang zijn voor een deugdelijk en veilig preparaat, door het LNA onderzocht en gedocumenteerd. Bewaar- en eventuele gebruikstermijnen zijn vastgesteld op basis van onderzoek. De ontwerper moet bij de toepassing van een FNA-voorschrift wel aantonen dat het ontwerp met de plaatselijke condities tot een goed product leidt.

<sup>8</sup> Daarvoor is een risico-afweging nodig die rekening houdt met dosering en toedieningsroute, de chargegrootte, de farmacologische werking en het therapeutisch venster, alsmede met de bereidingwijze en het aantal patiënten. Een methode om een dergelijke risico-afweging te maken is beschreven in de resolutie uit 2011 [d].

<sup>9</sup> Daarnaast zouden nog opgenomen kunnen worden:

- maatregelen ter bescherming van de bereider
- trendanalyses

<sup>10</sup> Wanneer het gaat om algemene procesvalidatie kan een verwijzing hiernaar worden opgenomen in het productdossier. Specifieke gegevens van bijvoorbeeld productvalidatie kunnen wel in het productdossier worden opgeslagen.

<sup>11</sup> Arbo kan een reden zijn om een bereiding niet uit te voeren; de risico's voor de bereider zijn onaanvaardbaar. Er kan ook voor een bereiding gekozen worden wanneer het arbo-risico bij toediening op de afdeling onaanvaardbaar is, terwijl dit in de apotheek beheersbaar is.

## **Literatuur**

- a. Pharmaceutical preparations (2619). European Pharmacopoeia. Straatsburg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) of the Council of Europe 8ste ed, 2014.
- b. ICH Guideline Q8: Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève. Te raadplegen op: [www.ich.org](http://www.ich.org).
- c. ICH Guideline Q9: Quality Risk Management. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève. Te raadplegen op: [www.ich.org](http://www.ich.org).
- d. Indeling van de literatuur en deskundigenniveaus naar afnemende mate van bewijs beschikbaar via <https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/apotheekbereiding>.

- e. 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers. **Circulaire** 2016-01-IGZ. 22 augustus 2016. Zie [www.igz.nl](http://www.igz.nl).
- f. Wagenaar HWG, Santillo M. Documentation In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun PPH. Practical Pharmaceutics. Springer International Publishing, 2015: 744.
- g. Council of Europe. **Resolution** CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM> (accessed 13 September 2012)).

### **Definities**

Gestandaardiseerde bereiding: bereiding die routinematig in de apotheek wordt uitgevoerd als voorraadbereiding of als individuele bereiding. De in het voorschrift vastgelegde samenstelling en bereidingswijze zijn onderzocht om de kwaliteit van elke te bereiden charge te kunnen garanderen.

In procescontroles: controles om tijdens de bereiding het bereidingsproces te volgen en de kwaliteit van het eindproduct te bewaken.

Individuele bereiding: bereiding die wordt uitgevoerd voor een of enkele patiënten. Een individuele bereiding kan plaatsvinden volgens een gestandaardiseerd of een niet-gestandaardiseerd voorschrift.

Niet-gestandaardiseerde bereiding: bereiding waarvoor geen gestandaardiseerde samenstelling en bereidingsvoorschrift beschikbaar zijn.

Ontwerpkwaliteit: kwaliteit van samenstelling en bereidingswijze.

Procesvalidatie: het uitvoeren van testen en het verzamelen en beoordelen van gegevens om voldoende zekerheid te krijgen dat de bereider het bereidingsproces beheerst.

Productdossier apotheekbereiding: het geheel van de documentatie die behoort bij een bepaalde apotheekbereiding. Het productdossier omvat relevante gegevens over de farmacotherapie, samenstelling, bereidingswijze, validatie, specificaties, analyseresultaten, stabiliteit en de historie van het preparaat.