

Addendum GMP-Z Z3 – Gerobotiseerde aseptische handelingen

Toelichting:

Aseptische handelingen kunnen ook met behulp van gerobotiseerde technologie worden uitgevoerd. Gerobotiseerd uitvoeren van aseptische handelingen wijkt op een aantal essentiële aspecten af van handmatig uitvoeren. Door het ontwerp van robots en het verregaand geautomatiseerde proces is de kans op fouten en contaminatie bij het gebruik van robots kleiner dan bij handmatige uitvoering. De relevante verschillen tussen gerobotiseerd en handmatig uitvoeren van aseptische handelingen zijn in kaart gebracht. Deze verschillen leiden ertoe dat een aantal onderdelen van de GMP-Z Z3 voor gerobotiseerde aseptische handelingen anders geformuleerd kunnen en moeten worden. In overleg met IGJ is hiertoe bijgaand addendum opgesteld.

Nr.	Tekst huidige richtsnoer GMP-z Z3	Tekst richtsnoer voor gerobotiseerde aseptische handelingen
Z3.5	De volgende eisen worden gesteld aan de werkruimte en achtergrondruimte: Werkruimte bij verhoogde en maximale productbescherming: LAF-kast, veiligheidswerkbank of isolator.	De volgende eisen worden gesteld aan de werkruimte en achtergrondruimte: Werkruimte bij verhoogde en maximale productbescherming: robot. N.B. De werkruimte van een robot is veelal geheel afgesloten van de omgevingsruimte (isolator-principe).
Z3.7.1	De werkruimte wordt dagelijks voor aanvang van de 1 ^e sessie gedesinfecteerd door middel van wipen met alcohol 70% of isopropylalcohol. Voor de LAF-kast en vwb betekent dit dat ook de wanden en het plafond (van de LAF-kast) worden gedesinfecteerd. Voor elke nieuwe sessie aseptische handelingen wordt het werkblad wederom gedesinfecteerd door middel van wipen. Daarnaast dient de werkruimte (werkblad, horizontale LAF-kast, de vwb en/of de isolator) periodiek gereinigd en gedesinfecteerd te worden.	Bij een robot met een volledig afgesloten werkruimte waar tijdens het proces geen handen/armen van medewerkers in komen, moet de schoonmaak-/desinfectiefrequentie op basis van eigen validatie en/of een risico-evaluatie worden vastgesteld.
Z3.9	Microbiologische monitoring vindt plaats conform onderstaande tabellen.	Bij gebruik van een robot kan de wijze en frequentie van microbiologische monitoring aangepast worden op basis van de gebruikte techniek (volledig dichte bereidingszone in een robot versus 'open' robot geplaatst in een veiligheidswerkbank) en de evaluatie van de verkregen resultaten.
Z3.13	Bij een gegeven product en onder de voorwaarde van gekwalificeerde medewerkers kunnen de microbiologische houdbaarheid en de bewaaromstandigheden worden afgeleid met behulp van onderstaande tabel.	Aanvulling: Bij gerobotiseerde uitvoering van aseptische handelingen kan de houdbaarheid op microbiologische gronden langer zijn dan bij handmatige uitvoering op basis van eigen procesvalidatie. Een langere houdbaarheid is alleen mogelijk als de chemische stabiliteit dit toelaat en de kwalificatie van materialen valide is voor de toegekende houdbaarheidstermijn.

Z3.15	Op kritische stappen in het proces wordt een dubbele controle uitgevoerd.	Bij gebruik van een gevalideerde robot, maar ook bij gebruik van conform annex 11 gevalideerde software die aseptische handelingen ondersteunt, kan het systeem een menselijke dubbele controle vervangen. Hierbij moeten de controles die door de gevalideerde software of de robot worden uitgevoerd traceerbaar gedocumenteerd worden.
Z3.16	Bij aseptische handelingen op voorraad vindt microbiologische controle plaats door middel van een bouillonafvulling na elke batch.	Bij gebruik van een robot die, al dan niet gecombineerd, zowel aseptische handelingen op naam als aseptische handelingen op voorraad uitvoert wordt een representatieve bouillonafvulling (processimulatie) ingericht, afgestemd op de aantallen producten en de aard van de uitgevoerde handelingen.
Z3.17	Analytische controle op identiteit en gehalte vindt enkel plaats indien de samenstelling van het eindproduct afwijkt van het uitgangspunt. Dit is het geval na verdunnen of mengen met andere oplossingen. Bij houdbaarheidsstudies worden ontledingsproducten ook meegenomen in de analyse en beoordeling.	Als er in een robot een verdunningsstap (b.v. in de vorm van een 'tussenzak') plaatsvindt die direct wordt gevolgd door de handelingen voor individuele patiënten), dan hoeft het tussenproduct niet separaat vrijgegeven te worden vóór verdere verwerking. Dit specifieke proces moet wel voor elk product gevalideerd zijn.
Z3.26	De apotheker is verantwoordelijk de wijze waarop aseptische handelingen worden uitgevoerd. Hij richt het proces hiervoor zo in dat risico's worden verkleind. Uitgangspunt is dat gerede producten worden vrijgegeven door een apotheker vóór gebruik. Indien hiervan wordt afgeweken is dit gebaseerd op een gedocumenteerde risicobepaling. Na voor toediening gereed maken kunnen geneesmiddelen waarvoor de uitzondering geldt, worden gebruikt nadat een controle is uitgevoerd door een gekwalificeerde medewerker. De controle waarna het geneesmiddel kan worden afgeleverd en toegediend, mag alleen worden uitgevoerd door een medewerker die aantoonbaar gekwalificeerd is voor die taak. Kwalificatie omvat de scholing voor medewerkers zoals benoemd onder maximale productbescherming in tabel 2. Daarnaast wordt de medewerker getraind in de items die bij de controle nagekeken moeten worden. Het geheel is vastgelegd in een procedure.	Bij een gevalideerde robot, waarbij de procescontroles geautomatiseerd worden afgehandeld, kunnen de gerede producten worden afgeleverd nadat een controle is uitgevoerd door een gekwalificeerde medewerker.
Z3.28	Vrijgifte vindt plaats conform de procedure voor voorraadbereidingen (quarantaine, analyse en vrijgifte) door een gekwalificeerd persoon.	Bij aseptische handelingen op voorraad door een robot kan de vrijgifte door een apotheker worden uitgevoerd na beoordeling van de (elektronische) batchdocumentatie.

Z3.30*		Het aanwezig zijn van meerdere uitgangproducten in een robot is toegestaan indien het gerobotiseerde proces gevalideerd is en de kans op verwisseling hierdoor uitgesloten is. Hergebruik van flacons is toegestaan indien de fysisch-chemische houdbaarheid wordt geborgd, er procesvalidatie met bouillonafvulling wordt uitgevoerd en omgevingsmonitoring plaatsvindt. De maximale gebruikstermijn van de reeds aangeprikte flacons valt binnen de vastgestelde houdbaarheidstermijn en wordt door de robot geborgd. Bij het vaststellen van de houdbaarheidstermijn wordt ook de wijze van aanprikken betrokken. Bij de meeste robots worden flacons aangeprikt met een naald, die na de VTGM-handeling verworpen wordt en niet achterblijft in de flacon.
Z3.31*		Etiketreconciliatie is bij gebruik van een robot niet noodzakelijk indien de correcte etikettering onderdeel is van het gevalideerde proces en valt onder de eindcontrole door een gekwalificeerde medewerker. Uitzonderingen bij het etiketten printen of plakken worden gelogd en verantwoord, en dit is inzichtelijk bij vrijgifte. Etiketreconciliatie is bij gebruik van een gevalideerd softwaresysteem niet noodzakelijk indien er een vooraf gedefinieerd aantal etiketten wordt geprint, welke direct na uitvoering van de aseptische handelingen op het product worden geplakt en allemaal worden gecontroleerd door de omloop. Uitzonderingen bij het etiketten printen of plakken worden gelogd en verantwoord, en dit is inzichtelijk bij vrijgifte.

* nieuw richtsnoer