

BIJLAGE III
PIC/S-GIDS VOOR GOEDE PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN IN
VERZORGINGSINSTELLINGEN



**OVEREENKOMST INZAKE INSPECTIE VAN FARMACEUTISCHE
PRODUCTEN
SAMENWERKINGSPROGRAMMA INZAKE INSPECTIE VAN
FARMACEUTISCHE PRODUCTEN**

PE 010-4
1 maart 2014

**PIC/S-GIDS VOOR GOEDE PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN
GENEESMIDDELEN IN VERZORGINGSINSTELLINGEN**

©PIC/S maart 2014
Reproductie voor commerciële doeleinden is niet toegestaan.
Reproductie voor intern gebruik is toegestaan, mits de
bron wordt vermeld.

Redacteur: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org
website: <http://www.picscheme.org>

Inhoudsopgave	
Inhoud:	Paginanummer:
INHOUDSOPGAVE	2
A. INLEIDING	6
A.1 DOEL	6
A.2 TOEPASSINGSGBIED	6
A.3 VERWIJZING NAAR DE GMP-RICHTSNOER VOOR DE INDUSTRIE (GOOD MANUFACTURING PRACTICES GUIDE FOR INDUSTRY)	6
B. VERKLARENDE WOORDENLIJST	6
1. KWALITEITSVERZEKERINGSSYSTEEM	10
1.1 BEGINSELEN	10
1.2 KWALITEITSVERZEKERING	10
1.3 GOEDE BEREIDINGSPRAKTIJEN VOOR GENEESMIDDELEN (GPP = GOOD PREPARATION PRACTICES)	10
1.4 KWALITEITSCONTROLE	11
2. PERSONEEL	11
2.1 BEGINSELEN	11
2.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	11
2.3 OPLEIDING EN BIJ- EN NASCHOLING	12
2.4 HYGIENE	12
3. GEBOUWEN EN APPARATUUR	12
3.1 BEGINSELEN	12
3.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	12
3.3 PRODUCTIERUIMTEN	13
3.4 OPSLAGRUIMTEN	13
3.5 KWALITEITSCONTROLLERUIMTEN	14
3.6 BIJKOMSTIGE RUIMTEN	14
3.7 APPARATUUR	14
4. DOCUMENTATIE	14
4.1 BEGINSELEN	14
4.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	14
4.3 DOCUMENTATIE VOOR EX TEMPORE BEREIDE PRODUCTEN	15
4.4 DOCUMENTATIE VOOR REGELMATIG OF VOOR DE VOORRAAD BEREIDE PRODUCTEN	16
4.4.1 <i>Specificaties</i>	16
4.4.2 <i>Instructies</i>	16
4.4.3 <i>Registers</i>	17
4.5 ALGEMENE PROCEDURES EN AANVULLENDE DOCUMENTATIE	18
5. PRODUCTIE	18
5.1 BEGINSELEN	18
5.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	18
5.3 VOORKOMING VAN KRUISCONTAMINATIE	19
5.4 PRODUCTVEILIGHEIDSEVALUATIE EN DEMONSTRATIE VAN GESCHIKTHEID	19
5.5 GRONDSTOFFEN	20
5.6 BEWERKINGSHANDELINGEN	20
5.7 VERPAKKINGSMATERIAAL	21
5.8 VERPAKKINGSHANDELINGEN	21
5.9 AFGEWEEZEN, TERUGGEWONNEN EN TERUGGEZONDEN MATERIALEN EN PRODUCTEN	21
6. KWALITEITSCONTROLE	22
6.1 BEGINSELEN	22

6.2	ALGEMENE VEREISTEN	22
6.3	BEMONSTERING	22
6.4	TESTEN	22
6.5	VRIJGAVE	24
7.	UITBESTEED WERK	24
7.1	BEGINSELEN	24
7.2	ALGEMENE VEREISTEN	25
7.3	OPDRACHTGEVER	25
7.4	OPDRACHTNEMER	25
8.	KLACHTEN EN TERUGROEPING VAN PRODUCTEN	25
8.1	BEGINSELEN	25
8.2	KWALITEITSPROBLEMEN	25
8.3	TERUGROEPINGEN	26
9.	ZELFEVALUATIES (INTERNE AUDIT)	26
9.1	BEGINSELEN	26
	BIJLAGE 1 RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE	
	STERIELE BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN	27
	INLEIDING	27
	PERSONEEL	28
	GEBOUWEN EN APPARATUUR	28
	KLEDING	31
	REINIGING	32
	DOCUMENTATIE	32
	STERIELE BEREIDING	33
	BEREIDING VAN TERMINAAL GESTERILISEERDE PRODUCTEN	33
	STOOMSTERILISATIE	33
	ASEPTISCHE BEWERKING	34
	KWALITEITSCONTROLE	35
	CONTROLE	36
	KWALIFICATIE "NIET IN GEBRUIK"	37
	OMGEVINGSCONTROLE "IN GEBRUIK"	37
	TESTGRENSSWAARDEN VOOR CONTROLE	39
	BIJLAGE 2	42
	RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN	
	NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN	42
	INLEIDING	42
	BEGINSEL	42
	GEBOUWEN EN APPARATUUR	42
	PRODUCTIE	43
	BIJLAGE 3	44
	GOEDE PRAKTIJKEN VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA	
	VERZORGINGSINSTELLINGEN	44
	INLEIDING	44
	DOEL 44	
	TOEPASSINGSGEBIED	45
	PERSONEEL	45
	GEBOUWEN EN APPARATUUR	46
	DOCUMENTATIE	47
	PRODUCTIE	48

KWALITEITSCONTROLE	50
CONTROLE	51

Document geschiedenis

Aanneming door de Commissie	19 november 2007
Inwerkingtreding van versie PE 010-1	1 april 2008
Inwerkingtreding van versie PE 010-4	1 maart 2014

A. Inleiding**A.1 Doel**

Het doel van deze gids is advies te geven over goede praktijken (Good Practices) voor de bereiding van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

A.2 Toepassingsgebied

Waar de PIC/S-gids PE 009 van toepassing is op de industriële vervaardiging van verhandelde geneesmiddelen, zijn de in deze gids gepresenteerde minimumeisen van toepassing op de bereiding van geneesmiddelen – normaal gesproken uitgevoerd door verzorgingsinstellingen – voor rechtstreekse levering aan patiënten.

Dit document vormde op het moment van publicatie een afspiegeling van de huidige stand van de wetenschap. Erkend wordt dat er andere aanvaardbare methoden bestaan dan die beschreven in deze gids, die voldoen aan de beginselen van deze gids. Met deze gids wordt geenszins beoogd de ontwikkeling te belemmeren van alternatieve systemen, nieuwe concepten of nieuwe technologieën die een mate van Kwaliteitsverzekering bieden die ten minste gelijkwaardig zijn aan deze uiteengezet in deze gids.

Bij het vaststellen van de mate waarin de in dit document vervatte bepalingen bindend zijn, moet altijd worden verwezen naar de door de relevante bevoegde autoriteit vastgestelde nationale wet- en regelgeving. Dit document vormt een op zichzelf staand document en dient te worden gebruikt voor aan PIC/S gerelateerde inspecties.

A.3 Verwijzing naar de GMP-richtsnoer voor de industrie (Good Manufacturing Practices Guide for industry)

Deze gids is opgedeeld in 9 hoofdstukken en volgt de indeling van de GMP-richtsnoer voor de industrie (PIC/S-document PE 009). De hoofdtekst wordt aangevuld met bijlagen die het hoofddeel van deze handleiding aanvullen en de daarin beschreven algemene regels specificeren voor de bereiding van bepaalde soorten geneesmiddelen, zoals steriele producten (bijlage 1) en niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven (bijlage 2). Het specificeren van de algemene regels kan bestaan uit het benadrukken van belangrijke punten van het hoofddeel, alsook het aanvullen ervan met meer specifieke richtsnoeren voor de in de bijlage genoemde bijzondere situatie.

B. Verklarende woordenlijst

Veel van de definities in deze woordenlijst zijn identiek aan de definities van de PIC/S-gids PE 009 en zijn toegevoegd om de leesbaarheid van de tekst te bevorderen.

1. Actief bestanddeel

Elke substantie of elk mengsel van substanties waarvan het effect van een eindproduct is vastgesteld, of als zodanig optreedt.

- 2. Partij**
Een gedefinieerde hoeveelheid grondstof, verpakkingsmateriaal of producten verwerkt in één proces of een reeks processen zodanig dat verwacht kan worden dat deze homogeen is.
- 3. Partijnummer**
Een onderscheidende combinatie cijfers, symbolen en/of letters die een partij specifiek identificeert.
- 4. Bulkproduct**
Elk product dat alle productiefasen doorlopen heeft behalve de eindverpakkingsfase.
- 5. Kalibratie**
De reeks handelingen waarbij onder gespecificeerde voorwaarden het verband wordt vastgesteld tussen de waarden die worden aangegeven door een meetinstrument of meetsysteem, of de waarden belichaamd in een materiële maatstaf, en de overeenkomstige waarden van een referentienorm.
- 6. Schone ruimte (Clean room)**
Een afgebakende ruimte met een gecontroleerde omgeving voor deeltjes- en microbiële contaminatie, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt gebruikt dat het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen wordt beperkt.
- 7. Gesloten procedure**
Een procedure waarbij een steriel geneesmiddel wordt bereid door steriele bestanddelen of oplossingen naar een vooraf gesteriliseerd, gesloten recipiënt over te brengen, hetzij rechtstreeks of door middel van een steriel overbrengingsapparaat, zonder hierbij de oplossing bloot te stellen aan de externe omgeving.
- 8. Gecontroleerde werkruimte**
Een afgesloten werkruimte die is uitgerust met geschikte luchtbehandelings- en filtersystemen, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt geëxploiteerd, om het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen tot een vooraf vastgesteld niveau te beperken. Een gecontroleerde werkruimte kan ook worden gebruikt om de externe omgeving te beschermen tegen stoffen die hierin worden verwerkt, bijv. vaccins of cytostatica.
- 9. Kritieke zone**
Dat deel van de gecontroleerde werkruimte waarin recipiënten worden geopend en het geneesmiddel wordt blootgesteld. Deeltjes- en microbiologische contaminatie dienen te worden beperkt tot een niveau dat geschikt is voor het beoogde gebruik.
- 10. Kruiscontaminatie**
Contaminatie van een stof of geneesmiddel met een andere stof of een ander geneesmiddel.
- 11. Afwijkingsrapport**
Een afwijkingsrapport is een rapport met alle afwijkingen van standaardprocedures en documentatie die zich tijdens het bereidingsproces voordoen, en de daaruit voortvloeiende corrigerende maatregelen.
- 12. Extemporae bereiding**
Een product dat na bereiding onmiddellijk wordt toegediend en niet wordt bewaard.
- 13. Vervaldatum**
Het einde van de houdbaarheidstermijn, in niet-gecodeerde vorm, waarna het geneesmiddel niet mag worden gebruikt. Ook de "te gebruiken tot"-datum genoemd.
- 14. Eindproduct**
Een geneesmiddel dat alle productiefasen heeft doorlopen, met inbegrip van het verpakken in zijn definitieve recipiënt.
- 15. Verzorgingsinstellingen**

Instellingen die geneesmiddelen verstrekken aan hun eigen patiënten overeenkomstig de nationale wetgeving.

16. Tussenproduct

Een gedeeltelijk verwerkte stof die verdere bereidingsstappen moet doorlopen.

17. Vervaldatum na het openen

Het einde van de toedieningsperiode waarin een geneesmiddel kan worden ingenomen of toegediend nadat de verpakking is geopend, respectievelijk nadat een eerste dosis van het geneesmiddel uit de verpakking is gehaald.

18. Verpakking

Alle handelingen, waaronder vulling en etikettering, die een bulkproduct moet ondergaan om een eindproduct te worden.

Opmerking: Het steriel vullen zou normaal gesproken niet worden gezien als een onderdeel van het verpakkingsproces, waarin het bulkproduct de gevulde, maar niet de rechtstreeks verpakte primaire recipiënten betreft.

19. Verpakkingsmateriaal

Al het materiaal dat wordt gebruikt in de verpakking van een grondstof, tussenproduct of eindproduct, met uitzondering van eventuele buitenverpakking voor vervoer of verzending. Verpakkingsmateriaal wordt "primair" of "secundair" genoemd naargelang het bestemd is in rechtstreeks contact te staan met het product.

20. Bereiding

Alle handelingen voor de aankoop van materialen en producten, en de vervaardiging, kwaliteitsbeheersing, vrijgave, opslag en aflevering van geneesmiddelen en de bijbehorende controles.

Opmerking: De loutere voorziening van geneesmiddelen volgens de goedgekeurde voorschriften en zonder enige farmaceutische technische kennis, wanneer geneesmiddelen worden bereid voor onmiddellijke toepassing (bijv. de oplossing van een poeder voor onmiddellijke toepassing volgens de instructies in de verpakkingsbijsluiters van een toegelaten geneesmiddel), wordt normaal gesproken niet beschouwd als bereiding.

21. Bereiding

Het deel van de bereiding van een geneesmiddel waarmee de toedieningsvorm is gemoeid.

22. Productie

Deel van de bereiding: dit omvat alle processen en handelingen bij de bereiding van een geneesmiddel; van de ontvangst van de grondstoffen, via de bereiding en verpakking, tot de voltooiing ervan als eindproduct.

23. Supervisor productie

De verantwoordelijke voor het toezicht zou aanwezig moeten zijn op de afdeling waarin de productie plaatsvindt. Hij/zij zou op de hoogte moeten zijn van wat er gaande is en moet kunnen waarborgen dat het proces op de voorgeschreven wijze wordt uitgevoerd.

24. Producten voor onmiddellijk gebruik

Onmiddellijk na bereiding toe te dienen producten die niet gehouden of opgeslagen worden.

25. Farmaceutische isolator

Een lekdicht apparaat dat door middel van een afschermingstechnologie een afgesloten, gecontroleerde werkruimte biedt.

26. Kwalificatie

Het op risico gebaseerde systematisch en gedocumenteerd bewijs dat installaties, ruimten of apparatuur correct functioneren, geschikt zijn voor het beoogde doel en daadwerkelijk aan de verwachte resultaten

voldoen.

27. Quarantaine

De status van grondstoffen of verpakkingsmateriaal, materialen en substanties, tussenproducten, bulkproducten of eindproducten die fysiek of door enig ander effectief middel zijn geïsoleerd in afwachting van de beslissing deze al dan niet vrij te geven of af te wijzen.

28. Verantwoordelijke voor vrijgave

De persoon die de bereide geneesmiddelen vrijgeeft. Deze persoon kan de Verantwoordelijke Persoon zijn.

29. Verantwoordelijke Persoon

De persoon die ultiem verantwoordelijk is voor alle bereidingsaspecten van geneesmiddelen, met inbegrip van de vrijgave ervan. Deze persoon moet een toereikende wetenschappelijke en technische opleiding genoten hebben en over voldoende ervaring beschikken om deze taak uit te voeren.

30. Risicobeoordeling

Bestaat uit het identificeren van gevaren en de analyse en evaluatie van de risico's van blootstelling aan deze gevaren. Kwalitatieve risicobeoordelingen beginnen met een goed afgebakende beschrijving van het probleem of risicovraagstuk. Wanneer het betreffende risico goed afgebakend is, zullen een geschikt instrument voor risicobeheer en de benodigde soorten informatie om een oplossing te vinden voor het risicovraagstuk duidelijker herkenbaar zijn. Als hulp om de risico's duidelijk te definiëren voor risicobeoordeling, komen de volgende drie fundamentele vragen vaak van pas:

1. Wat zou er mis kunnen gaan?
2. Hoe waarschijnlijk is het dat het mis zal gaan(kans)?
3. Wat zijn de gevolgen (ernst)?

31. Zelfevaluatie (interne audit)

Een beoordeling uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van dezelfde organisatie om toe te zien op de geldigheid van het kwaliteitsverzekeringsstelsel en de naleving van deze gids. De beoordeling kan worden uitgevoerd door de daartoe aangewezen bekwame persoon of personen uit de organisatie of met behulp van externe deskundigen.

32. Specificaties

Zie hoofdstuk 4.

33. Grondstoffen

Een substantie gebruikt voor de bereiding van een geneesmiddel, met uitzondering van verpakkingsmateriaal.

34. Stockvoorbereiding

Een product dat is bereid voor opslag en gereed is om te worden verstrekt.

35. Overbrengingsapparaat

Een vast of verwijderbaar apparaat waarmee materiaal in een recipiënt of een farmaceutisch isolator gebracht en eruit gehaald kan worden zonder het aan de externe omgeving bloot te stellen.

36. Geldigverklaring

Het risicogebaseerd, systematisch, overeenkomstig GMP en gedocumenteerd bewijs dat een vastgesteld proces daadwerkelijk op reproduceerbare wijze leidt tot de vereiste resultaten.

37. Werksessie

Een bepaalde periode waarin uit de beschikbare gegevens blijkt dat de juiste werkomstandigheden worden gehandhaafd.

1. Kwaliteitsverzekeringssysteem

1.1 Beginselen

Om de volksgezondheid te beschermen, moeten geneesmiddelen van hoge kwaliteit, veilig en effectief zijn. Zij moeten zo worden bereid, dat zij geschikt zijn voor het beoogde doel en dat de kwaliteit ervan op constante wijze voldoet aan de gestelde eisen. Om dit doel op betrouwbare wijze te bereiken, moet er een volledig ontworpen en correct toegepast kwaliteitsverzekeringssysteem komen waarin de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GMP = Good Manufacturing Practices), zoals beschreven in deze gids, zijn opgenomen. Het kwaliteitsverzekeringssysteem moet worden gedocumenteerd en de doeltreffendheid ervan moet worden gecontroleerd.

1.2 Kwaliteitsverzekering

1. Kwaliteitsverzekering vormt het totaal van georganiseerde regelingen waarmee getracht wordt te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde doel vereiste kwaliteit hebben. Zijn effectiviteit en geschiktheid moeten regelmatig beoordeeld worden.

2. Kwaliteitsverzekering garandeert dat:

- a. geneesmiddelen volgens de nieuwste stand van de wetenschap worden ontworpen en bereid;
- b. de productie en controles duidelijk worden gespecificeerd en uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP = Good Preparation Practice);
- c. geneesmiddelen alleen worden verstrekt indien ze correct zijn verwerkt, gecontroleerd en opgeslagen, in overeenstemming met de vastgestelde procedures, en worden vrijgegeven door een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave);
- d. adequate maatregelen zijn getroffen om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen op zodanige wijze worden vrijgegeven, opgeslagen en verwerkt dat de vereiste kwaliteit gedurende de houdbaarheidstermijn ervan en de vervaldatum tijdens gebruik kan worden gewaarborgd;
- e. documentatiesystemen voorhanden zijn en onderhouden worden.

1.3 Goede bereidingspraktijken voor geneesmiddelen (GPP = Good Preparation Practices)

1. Goede bereidingspraktijken (GPP) is dat deel van het kwaliteitsverzekeringssysteem dat ervoor zorgt dat producten op constante wijze worden bereid volgens passende kwaliteitsnormen.

2. Om geneesmiddelen te bereiden van constante kwaliteit, moet aan de volgende basisvereisten worden voldaan:

- a. De medewerkers moeten in overeenstemming met hun functie gekwalificeerd en opgeleid zijn. Verantwoordelijkheden en bekwaamheden moeten duidelijk omschreven te zijn.
- b. De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor hun beoogde doel.
- c. Alle kwaliteitsverzekeringsprocessen moeten worden beoordeeld op hun geschiktheid en beschreven door passende voorschriften en procedures.
- d. Processen met betrekking tot de bereiding van geneesmiddelen moeten overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP), zoals beschreven in deze gids, worden uitgevoerd. Uit de registers moet blijken dat alle vereiste stappen werden afgerond. De documentatie dient de volledige geschiedenis van een geneesmiddel te

laten zien.

- e. De kwaliteit van de bereide producten moet worden beoordeeld. De beoordeling moet worden gedocumenteerd en doorgaans bestaan uit:
 - een overzicht van de bereidingsdocumentatie;
 - een vergelijking van de testresultaten, de omgevingsresultaten en in voorkomend geval de specificaties;
 - een beoordeling van eventuele afwijkingen.
- f. Geneesmiddelen worden uitsluitend vrijgegeven nadat een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave) heeft vastgesteld dat deze aan alle gespecificeerde vereisten voldoen.
- g. Geneesmiddelen, grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten zodanig verwerkt en opgeslagen worden dat hun kwaliteit gedurende de houdbaarheidstermijn ervan wordt gewaarborgd. Klachten omtrent producten worden beoordeeld, de oorzaken van kwaliteitsgebreken moeten worden onderzocht, passende maatregelen tegen onjuiste bereidingen moeten worden getroffen en voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat de gebreken zich opnieuw voordoen.

1.4 Kwaliteitscontrole

Kwaliteitscontrole is dat deel van de goede bereidingspraktijken (GPP) dat zich bezighoudt met bemonstering, specificaties en tests en met de organisatie, documentatie en vrijgaveprocedures die ervoor zorgen dat de noodzakelijke en relevante tests daadwerkelijk worden uitgevoerd en dat grondstoffen en verpakkingsmateriaal, evenals tussenproducten en eindproducten, enkel worden vrijgegeven als de kwaliteit ervan voldoet aan de vereisten.

2. Personeel

2.1 Beginselen

De invoering en het beheer van een kwaliteitsverzekeringssysteem en de juiste bereiding van geneesmiddelen berust op het personeel. Hiervoor is er voldoende en bekwaam personeel nodig om alle taken uit te voeren. Individuele verantwoordelijkheden moeten gedocumenteerd en duidelijk worden begrepen worden door de betrokkenen. Alle medewerkers moeten op de hoogte zijn van de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP) en het kwaliteitsverzekeringssysteem. Het personeel moet een initiële opleiding en bij- en nascholing krijgen, die onder meer de noodzakelijke hygiënevoorschriften moeten bevatten.

2.2 Algemene voorschriften

1. De Verantwoordelijke Persoon is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de bereide geneesmiddelen en voor de naleving van deze richtsnoeren. Specifieke taken kunnen worden gedelegeerd aan daartoe voldoende bekwame personen (bijv. de Verantwoordelijke voor vrijgave, de hoofdverantwoordelijke voor productie). Bij afwezigheid van de Verantwoordelijke Persoon moet een plaatsvervanger aangewezen worden.
2. De inrichting voor bereidingen moet uit een toereikend aantal bekwame personeelsleden bestaan zodat de inkoop, opslag, productie, controle en vrijgave van geneesmiddelen volledig en naar behoren worden beheerd.
3. Het vaardigheidsniveau van personeelsleden zal afhangen van de taken en vereisten van de door de organisatie ondernomen activiteiten.
4. De inrichting voor bereiding moet over een organogram beschikken dat de

organisatiestructuur weergeeft.

5. De taken en verantwoordelijkheden van alle personeelsleden, waaronder plaatsvervangers, moeten in een taak- of functiebeschrijving te worden vastgelegd.

2.3 Opleiding en bij- en nascholing

1. Nieuwe personeelsleden moeten vanaf de aanwerving continu opgeleid worden op alle terreinen die nodig zijn voor de uitvoering van hun taken.
2. Bij- en nascholing van het personeel moet aangeboden en gedocumenteerd worden, en kan intern of extern plaatsvinden.

2.4 Hygiëne

1. Voorschriften moeten beschikbaar zijn voor hygiënisch gedrag en geschikte kleding voor personeelsleden. Het personeel moet dienovereenkomstig worden opgeleid. Kleding moet geschikt zijn voor de uit te voeren activiteiten.
2. Het risico op contaminatie van het product door personeelsleden moet beperkt worden door middel van passende methoden. Het personeel moet de hoofdverantwoordelijke voor productie op de hoogte stellen van besmettelijke ziekten en open letsels op blootgestelde lichaamsoppervlakken. De hoofdverantwoordelijke voor productie beslist over de geschiktheid van de betrokken persoon om in de bereidingsruimte werkzaamheden uit te voeren, of over de specifieke beschermingsmaatregelen die moeten worden getroffen om contaminatie van het product te voorkomen. Als er geen toereikende bescherming mogelijk is, mag de persoon niet toegestaan worden bij de bereidingsactiviteiten te worden betrokken.
3. Er moet gegarandeerd worden dat er geen gevaar voor contaminatie bestaat, hetzij voor personeelsleden of producten. Eten, drinken of roken in de bereidingsruimte is niet toegestaan.
4. **Er moeten passende voorzorgsmaatregelen genomen worden om contaminatie van het product door contact met de operator te voorkomen. Er moeten aanvullende beschermingsmaatregelen (bijv. desinfecteren van de handen, dragen van handschoenen, enz.) genomen worden voor geneesmiddelen die een verhoogd risico hebben op microbiologische contaminatie.**

3. Gebouwen en apparatuur

3.1 Beginselen

De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor de beoogde activiteiten en mogen geen gevaar vormen voor de kwaliteit van het product.

3.2 Algemene voorschriften

1. De gebouwen en de apparatuur moeten op passende wijze ontworpen en gebouwd zijn, gebruikt, onderhouden en verbeterd worden, ervoor zorgend dat ze geschikt zijn voor de beoogde activiteiten, en om het risico op fouten te beperken. De capaciteit moet voldoende zijn om een logische werkstroom en een passende afscheiding van de werkzaamheden mogelijk te maken.
2. Om het risico op contaminatie – door kruiscontaminatie of de opeenhoping van stof en vuil bijvoorbeeld – te beperken, moeten terdege ontworpen gebouwen en apparaten en ook zorgvuldige en geschikte werktechnieken gebruikt worden. Het ontwerp moet een grondige reiniging mogelijk maken. Men moet bijzonder voorzichtig zijn tijdens het bemonsteren of tijdens het reinigen en, in voorkomend geval, het desinfecteren van apparatuur na reparatie of onderhoud.

3. Passende maatregelen moeten getroffen worden tegen het binnendringen van insecten en andere dieren (ongediertebestrijding).
4. Het wassen en schoonmaken mogen op zichzelf geen bron van contaminatie vormen.
5. Productie-, opslag- en kwaliteitsbeheersingsruimten mogen uitsluitend toegankelijk zijn voor bevoegd personeel.
6. Omgevingsomstandigheden (temperatuur, luchtvochtigheid, licht) tijdens de productie, kwaliteitscontrole en opslag (met inbegrip van gekoelde opslag) moeten worden omschreven en gemonitord en, indien nodig, gecontroleerd. Monitoringresultaten moeten worden gedocumenteerd, beoordeeld en bewaard. Wanneer de omstandigheden buiten de vastgestelde limieten vallen, moeten er corrigerende maatregelen getroffen worden.
7. Alle ruimten moeten schoon, ordelijk en goed verlicht zijn.

3.3 Productieruimten

1. Productieruimten moeten op passende wijze kunnen worden afgescheiden van andere activiteiten.
2. De scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen (bijv. installaties voor droge en natte productie) moet overwogen worden. Indien de scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen niet mogelijk is, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende doseringsvormen tegelijkertijd worden gehanteerd.
3. Er moeten speciale ruimten voorzien worden voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca, bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en eventueel noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.
4. Materiaal en producten moeten zodanig opgeslagen en gehanteerd worden dat de kans op het verwisselen van verschillende producten of de bestanddelen ervan minimaal is, dat kruiscontaminatie wordt vermeden en dat het risico op een ontbrekende of onjuist uitgevoerde bewerkingsstap wordt beperkt.
5. Ruimten voor weging en bemonstering moeten voldoende gescheiden worden van andere bereidingsruimten om kruiscontaminatie te voorkomen.

3.4 Opslagruimten

1. Opslagruimten moeten voldoende capaciteit hebben om het ordelijk opslaan van de verschillende soorten materialen en producten mogelijk te maken. Voorbeelden van deze soorten zijn: grondstoffen en verpakkingsmateriaal, tussenproducten en eindproducten, in quarantaine geplaatste, vrijgegeven, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen producten.
2. Grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten doorgaans opgeslagen worden buiten de bereidingsruimten, tenzij ze op adequate wijze gescheiden zijn.
3. In quarantaine geplaatste, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen materialen en producten moeten opgeslagen worden in gescheiden ruimten en moeten als zodanig duidelijk gemarkeerd zijn.
4. De opslagomstandigheden (bijv. temperatuur, relatieve vochtigheid), die nodig zijn om te

voorkomen dat ze de kwaliteit van het materiaal of het product nadelig beïnvloeden, moeten gespecificeerd en gecontroleerd worden. De controle moet toereikend zijn om de vastgestelde omstandigheden voor alle delen van de betreffende opslagruimte in stand te houden. De opslagruimten moeten uitgerust worden met registrerende meetinstrumenten of andere controleapparatuur die aangeven wanneer de vastgestelde omstandigheden niet in stand gehouden worden, zodanig dat buitengewone situaties beoordeeld kunnen worden en passende maatregelen genomen kunnen worden.

3.5 Kwaliteitscontrole ruimten

Kwaliteitscontrolewerkzaamheden moeten doorgaans in een speciale ruimte uitgevoerd worden. Indien dit niet mogelijk is, moeten er maatregelen getroffen worden om fouten en contaminatie te voorkomen.

3.6 Bijkomstige ruimten

1. Ontspanningsruimten en kantines moeten van andere ruimten zijn gescheiden.
2. **Toiletten en faciliteiten voor het omkleeden en wassen moeten gemakkelijk toegankelijk en toereikend voor het aantal gebruikers zijn. Toiletten mogen niet rechtstreeks toegankelijk zijn vanuit de productie- en opslagruimten.**

3.7 Apparatuur

1. De bereidingsapparatuur moet ontworpen, geplaatst en onderhouden worden in overeenstemming met het beoogde doel.

2. De apparatuur moet zodanig worden gebouwd dat deze gemakkelijk en grondig kan worden gereinigd. De apparatuur moet schoon en droog opgeslagen worden.

3. Meet-, weeg- en regelapparatuur moeten de gewenste nauwkeurigheid hebben: de apparatuur moet geijkt worden, op correcte werking gecontroleerd worden en op gezette tijden opnieuw geijkt worden.

4. Apparatuur met gebreken moet uit de productie- en kwaliteitscontrole ruimten verwijderd worden of op zijn minst moet hierop duidelijk de tekst "buiten werking" worden aangebracht.

4. Documentatie

4.1 Beginselen

Goede documentatie op papier of in elektronische vorm vormt een essentieel onderdeel van het kwaliteitsborgingssysteem. Gemakkelijk te begrijpen en duidelijk geschreven documentatie voorkomt fouten ten gevolge van mondelinge communicatie en maakt het traceren van een bereid geneesmiddel mogelijk.

4.2 Algemene voorschriften

1. Kwaliteitsrelevante gegevens, met inbegrip van risicobeoordelingen, moeten gedocumenteerd worden.

2. De term documentatie omvat met name:

- a. **Specificaties**

Er moeten voldoende geautoriseerde en gedateerde specificaties voor grondstoffen, verpakkingsmaterialen en eindproducten zijn; in voorkomend geval, moeten ze ook beschikbaar zijn voor tussenproducten of bulkproducten.

b. Productspecifieke instructies

Er moeten instructies betreffende de bewerking, verpakking, kwaliteitsbeheersing en vrijgave beschikbaar zijn om de samenstelling te beschrijven, waarin alle gebruikte grondstoffen en andere materialen worden gespecificeerd en alle bewerkings- en verpakkingshandelingen worden vastgesteld evenals kwaliteitsbeheersingstests en de vrijgave.

c. Dossiers

Documenten betreffende de bewerking, verpakking en kwaliteitsbeheersing waarin de kwaliteitsrelevante feiten van de geschiedenis van een geneesmiddel gedurende de bereiding zijn vastgelegd.

d. Algemene procedures en aanvullende documentatie

Instructies voor de uitvoering van gestandaardiseerde verrichtingen en ander bewijs, waarin de geschiedenis en de kwaliteit van een geneesmiddel worden beschreven. Voorbeelden hiervan zijn de beschrijving van goederenontvangst, bemonstering, referentiemonsters van bereide producten, tests, vrijgave, afwijzing, kalibratie, reiniging, ontsmetting, uitvoering van werkzaamheden op het gebied van hygiëne, opleiding van personeel en de werking van de apparatuur.

3. Alle specificaties, instructies en procedures moeten goedgekeurd, ondertekend en gedateerd worden door de eindverantwoordelijke of een door de Verantwoordelijke Persoon aangewezen persoon.

4. Alle schriftelijke documenten moeten leesbaar, duidelijk, ondubbelzinnig en up-to-date zijn. Elektronische dossiers moeten naar behoren worden beschermd tegen ongeoorloofde wijzigingen en tegen gegevensverlies. De leesbaarheid van elektronisch opgeslagen gegevens moet gedurende de gehele bewaringstermijn gewaarborgd worden.

5. Het geheel van deze documenten moet zorgen voor de volledige traceerbaarheid van het bereidingsproces van een geneesmiddel.

6. Elke in een document aangebrachte wijziging moet ondertekend en gedateerd worden. De wijziging moet de lezing van de oorspronkelijke informatie mogelijk maken. De aanleiding tot wijzigingen moet duidelijk zijn. Er moeten gelijkwaardige maatregelen van toepassing zijn op elektronische dossiers.

7. Dossiers moeten gedurende een voldoende lange periode worden bijgehouden om aan de nationale wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.

4.3 Documentatie voor ex tempore bereide producten

1. Overeenkomstig de minimumvereisten moeten ex tempore bereide producten de naam, de sterkte en de vervaldatum vermelden. Er moeten goedgekeurde grondstoffen worden gebruikt, en er moet relevante documentatie beschikbaar zijn.

2. Het voorschrift kan de bewerkings- en verpakkingsinstructies vormen. Indien er geen specifieke instructie beschikbaar is, moet er een algemene instructie voor elk soort bereiding beschikbaar zijn, zoals de bereiding van capsules, zalven, enz.

3. Er moet een register worden bijgehouden van de belangrijkste bewerkings- en verpakkingstappen, met inbegrip van de naam van de eindverantwoordelijke voor elke stap. Dit register moet, indien van toepassing, in overeenstemming zijn met hoofdstuk 4.4.3.

4.4 Documentatie voor regelmatig of voor de voorraad bereide producten

1. Voor geneesmiddelen die onder het toepassingsgebied van deze gids vallen, is er normaal gesproken geen door de regelgevende instanties goedgekeurd registratiedossier. Daarom moet productspecifieke documentatie (een productdossier) worden bewaard als producten op meer regelmatige basis ex tempore of voor stock worden bereid. Hieronder vallen specificaties, instructies en dossiers.
2. Om productspecifieke specificaties, instructies en procedures vast te stellen, moet vóór de bereiding een farmaceutische evaluatie van de therapeutische beweegredenen, de veiligheidsgegevens, de toxiciteit, de biofarmaceutische aspecten, de houdbaarheid en het productontwerp worden uitgevoerd.
3. Het productdossier moet ook een productbeoordeling bevatten (bijv. testgegevens betreffende kwaliteitscontrole, houdbaarheidsgegevens, validatiegegevens), zodra een product herhaaldelijk of over een langere periode wordt gebruikt.

4.4.1 Specificaties

1. Voor grondstoffen en verpakkingsmateriaal alsook voor tussenproducten en eindproducten moeten goedgekeurde specificaties (bijvoorbeeld verwijzingen naar de farmacopee) beschikbaar zijn.
2. In de specificaties voor grondstoffen en, in voorkomend geval, voor verpakkingsmateriaal moet het volgende zijn opgenomen:
 - a. naam (incl. verwijzing naar farmacopee, indien van toepassing);
 - b. beschrijving;
 - c. procedures voor bemonstering en tests met referenties;
 - d. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
 - e. indien van toepassing, voorschriften met betrekking tot opslag en voorzorgsmaatregelen;
 - f. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation).
3. In de specificaties voor tussenproducten en eindproducten moet het volgende zijn opgenomen:
 - a. naam;
 - b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
 - c. formule;
 - d. verpakkingsdetails;
 - e. instructie voor bemonstering en tests, of een verwijzing naar procedures;
 - f. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
 - g. opslagcondities, microbiologische voorschriften en eventuele speciale voorzorgsmaatregelen bij het hanteren, indien van toepassing;
 - h. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation).

4.4.2 Instructies

Bewerkingsinstructies

1. Bewerkingsinstructies bevatten onder meer:
 - a. productnaam;
 - b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
 - c. partijgrootte;

- d. soort en hoeveelheid van alle te gebruiken grondstoffen;
- e. verwacht rendement van tussenproducten en eindproducten;
- f. welomschreven instructies voor de bewerkingsstappen;
- g. instructies voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
- h. opslagomstandigheden (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

Verpakkingsinstructies

2. Verpakkingsinstructies bevatten onder meer:

- a. productnaam;
- b. doseringsvorm en concentratie;
- c. verpakkingsgrootte;
- d. etikettering of basislabel;
- e. lijst van al het noodzakelijke verpakkingsmateriaal, met inbegrip van het soort, de specificatie, grootte en hoeveelheid;
- f. welomschreven instructies voor de verpakkingsstappen;
- g. voorschriften voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
- h. opslagcondities (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

4.4.3 Registers

Bewerkings- en verpakkingsregisters

1. De bewerkings- en verpakkingsregisters moeten onder meer bevatten:

- a. Kwalitatieve en kwantitatieve informatie over alle gebruikte materialen zoals het partijnummer van het gebruikte materiaal of andere referenties die de traceerbaarheid naar andere kwaliteitsgerelateerde documenten (bijv. product, analysenummer, certificaatnummer) mogelijk maken;
- b. Identificatie van het product (waaronder het partijnummer en de bereidingsformule) en de bereidingsdatum;
- c. Informatie over alle handelingen en waarnemingen, zoals documentatie over de reiniging, lijnvrijgave, weging, rendement van de tussenstappen, metingen en berekeningen alsook de bemonstering;
- d. Registers betreffende partijspecifieke, procesinterne controles en over de behaalde resultaten;
- e. Initialen of handtekening van de verantwoordelijke operator voor belangrijke bewerkingsstappen en -controles;
- f. Elke afwijking van het goedgekeurde bewerkingsvoorschrift;
- g. Rendement van eindproducten;
- h. Een exemplaar van het gebruikte etiket;
- i. Afstemming van etiketten;
- j. Naam van de patiënt of de identificatie, indien van toepassing.

2. Het bewerkingsregister moet uiteindelijk worden beoordeeld en goedgekeurd door de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave, door het te dateren en te ondertekenen.

Kwaliteitscontroleregisters

3. Kwaliteitscontroleregisters bevatten onder meer:

- a. productnaam;
- b. doseringsvorm en concentratie;
- c. partijnummer;
- d. bereider of leverancier;
- e. testmethode; afwijkingen van de methode moeten worden verantwoord;
- f. testresultaten; in voorkomend geval, het analysecertificaat van de bereider of leverancier, met inbegrip van de datum van de test;
- g. vervaldatum van de grondstoffen;
- h. datum van de test;
- i. initialen van de persoon die de test uitvoert;
- j. beslissing over vrijgave of afwijzing, inclusief de initialen van de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave.

4.5 Algemene procedures en aanvullende documentatie

1. Schriftelijke procedures moeten in het bijzonder beschikbaar zijn voor:
 - a. ontvangst, bemonstering en vrijgave van grondstoffen en verpakkingsmateriaal;
 - b. vrijgave en afwijzing van tussenproducten en eindproducten, waaronder spoedvrijgave;
 - c. terugroepingen van eindproducten;
 - d. kalibratie en kwalificatie van apparatuur (bijv. autoclaven, heteluchtsterilisatoren, thermometers, weegschalen, apparatuur voor smeltpuntbepaling);
 - e. validatie van processen;
 - f. reiniging, ontsmetting en onderhoud van apparatuur (bijv. apparatuur voor demineralisatie van water, distillatieapparatuur, koelmachine) en installaties;
 - g. opleiding van personeel (bijv. in verband met de uitvoering van maatregelen op het gebied van hygiëne);
 - h. gebruik van apparatuur, indien van toepassing;
 - i. monitoringprocedures, met inbegrip van trends;
 - j. procedures voor te treffen maatregelen in geval van afwijkingen en klachten;
 - k. zelfevaluatie.
2. De resultaten van deze werkzaamheden moeten worden geregistreerd, bijv. voor documentatie die op een partij betrekking heeft, op een speciaal formulier of in een logboek.

5. Productie

5.1 Beginselen

Productiewerkzaamheden moeten de gewenste kwaliteit garanderen en moeten door competente personen worden uitgevoerd en onder hun toezicht vallen.

5.2 Algemene voorschriften

1. De productie moet worden uitgevoerd door hiervoor opgeleid personeel.
2. Grondstoffen moeten vóór gebruik worden goedgekeurd. De identiteit, het gewicht en de hoeveelheid van alle grondstoffen moeten door een tweede persoon of door een gevalideerd computersysteem (bijv. controle van streepjescodes) onafhankelijk worden gecontroleerd.

3. De productie moet, met uitzondering van de bereiding voor individuele patiënten, worden uitgevoerd op basis van een schriftelijke instructie waarin alle relevante processen uitvoerig staan beschreven.
4. Alle noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten zijn getroffen om verwisselingen te voorkomen.
5. De uitgevoerde processtappen moeten worden geregistreerd.
6. De apparatuur en het materiaal die voor alle handelingen worden gebruikt, moeten voor het beoogde gebruik geschikt zijn.
7. De producten en materialen moeten in alle bereidingsstappen worden beschermd tegen microbiële en andere contaminatie.
8. Tijdens de bereiding moeten alle producten te allen tijde worden geïdentificeerd. Etiketten of aanwijzingen op recipiënten en apparatuur moeten duidelijk en ondubbelzinnig zijn.
9. Tijdens de bereiding moet de operationele status (bijv. gereinigd, in gebruik) van de kamers en apparatuur te allen tijde duidelijk zijn.

5.3 Voorkoming van kruiscontaminatie

De noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten getroffen zijn om kruiscontaminatie te voorkomen.

5.4 Productveiligheidsevaluatie en demonstratie van geschiktheid

1. Het potentiële risico op schade aan de gezondheid in het geval van gebreken (bijv. kwaliteitsgebreken) varieert naargelang de verschillende soorten producten en moet daarom door een voldoende competent persoon worden beoordeeld en gedocumenteerd. Het potentiële risico wordt hoofdzakelijk beïnvloed door:

- a) De kans op het optreden van een fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- een lage concentratie van een niet-opgelost werkzaam bestanddeel (risico op onjuiste dosering vanwege niet-homogeniteit);
- een hoge vatbaarheid voor microbiële groei (risico op microbiële groei);
- langere opslag- of gebruikperiodes (risico op chemische ontbinding of microbiologische groei);
- het soort installatie waarin een product wordt bereid (risico op contaminatie in het geval van een niet-gecontroleerde werkomgeving);
- slechte werkmethoden (risico op verwisselingen of contaminatie).

- b) De kans op het ontdekken van een mogelijke fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- onvoldoende/afwezigheid controlemechanismen, zoals toezichts-, procesinterne en eindcontroles (risico op het niet ontdekken van fouten of gebreken).

- c) De gevolgen van een mogelijke fout (gezondheidsrisico).

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- de omvang van de verrichte werkzaamheden (risico op een groter aantal getroffen patiënten vanwege ruim gebruik);
- het soort bereide product en de wijze van toediening, bijv. steriele, voor

intraveneuze toepassingen bereide bereidingen (risico vanwege systemische gevolgen van microbiologische contaminaties);

Nadere informatie over de uitvoering van risicobeoordelingen kan worden gevonden in de ICH-richtlijn Q9 (kwaliteitsrisicobeheer).

2. De maatregelen die nodig zijn om het potentiële risico aan te pakken en de vereiste kwaliteit te garanderen, moeten genomen zijn.
3. De noodzaak om de geschiktheid van de getroffen maatregelen aan te tonen, hangt af van het geïdentificeerde potentiële risico en moet worden beoordeeld.
4. Indien het noodzakelijk wordt geacht de geschiktheid aan te tonen, moeten de daarmee verband houdende kwalificaties en validaties worden uitgevoerd. De beginselen "kwalificatie" en "validatie" worden beschreven in bijlage 15 van het PIC/S-document PE 009. Als hetzelfde proces wordt toegepast op een reeks producten (bijv. aseptische vulling van vergelijkbare afzonderlijke bereidingen), kan bij de validatiemethode eventueel de uitvoering van een enkele analyse op basis van een worstcasescenario worden overwogen, rekening houdend met de relevante criteria voor alle daarmee verband houdende producten. Deze werkwijze wordt "bracketing" genoemd.
5. Voordat een wijziging wordt aangebracht, moet in verband met de mate waarin een herkwalificatie of hervalidatie noodzakelijk is, door een voldoende competent persoon de invloed van wijzigingen aan geschikte installaties, ruimten en apparatuur, de invloed van wijzigingen in de samenstelling of in de kwaliteit van grondstoffen en de invloed van wijzigingen van gevalideerde processen op de kwaliteit worden beoordeeld.
6. De geschiktheid van bestaande validaties moet op gezette tijden worden gecontroleerd in overeenstemming met een vooraf vastgestelde procedure. Indien de validatie niet langer aanvaardbaar is, bijvoorbeeld als gevolg van een reeks kleine wijzigingen die afzonderlijk niet relevant werden geacht maar in combinatie van belang worden, moet het proces opnieuw worden gevalideerd.

5.5 Grondstoffen

1. Grondstoffen die worden gebruikt voor de bereiding van geneesmiddelen, moeten voldoen aan de betreffende specificaties.
2. Grondstoffen moeten worden opgeslagen in de originele recipiënten. Bij het overbrengen ervan naar andere recipiënten, moeten deze schoon zijn en worden voorzien van etiketten met alle partijspecifieke gegevens. De kwaliteit moet in dit verband gedurende de gehele gebruiksperiode worden gewaarborgd. Het mengen van verschillende partijen is niet toegestaan.
3. De datum van eerste opening moet worden vermeld voor grondstoffen met een korte houdbaarheidsdatum bij gebruik.
4. Verouderde en in onbruik geraakte grondstoffen moeten worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.6 Bewerkingshandelingen

1. Voordat enige bewerkingshandeling wordt gestart, is het van belang ervoor te zorgen (en te documenteren) dat de werkruimte en de apparatuur schoon en vrij van grondstoffen en producten zijn die niet voor deze huidige handeling vereist zijn, en dat alle apparatuur correct functioneert. Eventuele problemen moeten worden gemeld aan personeel op sleutelposities.
2. Tussenproducten moeten in de juiste omstandigheden worden opgeslagen en ondubbelzinnig worden geëtiketteerd.

3. Materiaal dat voor de productie overbodig is geraakt, moet doorgaans worden vernietigd. Het mag enkel weer aan de voorraad worden toegevoegd na een zorgvuldige controle. De registers moeten worden bijgehouden.

5.7 Verpakkingsmateriaal

1. Verpakkingsmateriaal mag enkel worden gebruikt indien het geschikt is voor het specifieke doel. Bovenal mag er geen gevaar bestaan dat geneesmiddelen negatief worden beïnvloed door de recipiënten of de sluitsystemen ervan. Het gebruikte verpakkingsmateriaal moet, in voorkomend geval, een antimicrobiële behandeling mogelijk maken en afdoende bescherming bieden tegen externe invloeden en eventuele contaminatie.

2. Etiketten moeten in overeenstemming zijn met nationale wetgeving en doorgaans de volgende gegevens bevatten:

- a. productnaam;
- b. doseringsvorm;
- c. actieve farmaceutische bestanddelen en hoeveelheden;
- d. inhoud (hoeveelheid, bijv. grammen, aantal tabletten, enz.);
- e. partijnummer;
- f. vervaldatum en, in voorkomend geval, toepassingsdatum;
- g. bereider.

3. Verouderd en in onbruik geraakt verpakkingsmateriaal moet worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.8 Verpakkingshandelingen

1. De recipiënten moeten schoon zijn vóór gebruik.

2. Om verwisselingen of verkeerde etikettering uit te sluiten, moet de etikettering onmiddellijk volgen op het vullen en afsluiten. Zo niet, moet er voldoende zekerheid worden geboden.

5.9 Afgewezen, teruggewonnen en teruggezonden materialen en producten

1. Afgewezen materialen en producten moeten worden als zodanig worden gemarkeerd en in gescheiden ruimten worden opgeslagen.

2. Niet-conforme producten mogen enkel bij uitzondering worden herbewerkt en teruggewonnen, hetgeen door de eindverantwoordelijke moet worden goedgekeurd. Het moet in overeenstemming met schriftelijke operationele procedures zijn en worden geregistreerd. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, waarin de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit en de vervaldatum van het product zijn opgenomen alsook de vereiste voor eventuele aanvullende tests.

3. De eindverantwoordelijke of de verantwoordelijke voor vrijgave moet na het beoordelen van alle relevante documentatie (en resultaten van aanvullende tests) beslissen om herbewerkte of teruggewonnen producten al dan niet vrij te geven.

4. Toegediende producten die zijn teruggezonden en zich buiten de controle van de inrichting voor bereiding hebben begeven, moeten worden vernietigd tenzij er geen twijfel bestaat dat de kwaliteit ervan aanvaardbaar is. Ze kunnen bij wijze van uitzondering pas in aanmerking komen voor het herbewerken of terugwinnen nadat ze volgens een schriftelijke procedure kritisch zijn geëvalueerd onder de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave. Bij twijfel over de kwaliteit van het product, dient het niet geschikt te worden geacht voor het opnieuw vrijgeven of gebruiken. Alle getroffen maatregelen moeten naar behoren worden

geregistreerd.

6. Kwaliteitscontrole

6.1 Beginselen

1. Kwaliteitscontrole zorgt ervoor dat aan alle vereisten met betrekking tot kwaliteit wordt voldaan.
2. Het zorgt er in het bijzonder voor dat de nodige tests worden uitgevoerd en dat producten enkel worden vrijgegeven als ze aan de kwaliteitseisen voldoen.
3. De reikwijdte van kwaliteitscontroletests moet rekening houden met de houdbaarheidsgegevens en de fysieke kenmerken, en moet worden vastgesteld op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4).
4. Kwaliteitscontrole en vrijgave-activiteiten moeten onafhankelijk zijn van de bereidingsactiviteiten.

6.2 Algemene vereisten

1. De testapparatuur moet geschikt zijn voor het beoogde gebruik.
2. Alle handelingen moeten in overeenstemming met de vastgestelde procedures worden uitgevoerd en geregistreerd.
3. Testgegevens moeten minstens gedurende één jaar na de vervaldatum van de grondstoffen of van het eindproduct worden bijgehouden, afhankelijk van welke de langste is.

6.3 Bemonstering

1. Ter analyse genomen proefmonsters moeten representatief zijn voor het te testen materiaal.
2. Indien eindproducten worden onderworpen aan analytische controles, moet gedurende een passende termijn na de vervaldatum een geschikt aantal analytische referentiemonsters worden bewaard.

6.4 Testen

Testen van basismateriaal

1. De kwaliteitseisen en tests moeten aan de toepasselijke farmacopee voldoen. Indien in de farmacopee geen passende monografie is opgenomen, zijn andere farmacopees mogelijk van toepassing. Zo niet, moeten er formulieren of professionele normen worden gebruikt die mogelijk door de bevoegde autoriteit zijn erkend. Indien er geen officieel erkende normen bestaan, moet een norm worden vastgesteld op basis van plaatselijke onderzoeken of van gespecialiseerde literatuur. In het laatste geval moet de methode gevalideerd worden.
2. Bij de risicobeoordeling om het testen van basismateriaal te omlijnen, moet in acht genomen worden dat het bevestigen van de identiteit van de inhoud van elk recipiënt van bijzonder belang is. In elk geval moet het etiket en de onaantastbaarheid van elke recipiënt worden gecontroleerd. Er mag enkel naar partijcertificaten worden verwezen wanneer de betrouwbaarheid is gecontroleerd van de fabrikant of leverancier die het certificaat afgeeft.
3. Vrijgegeven eindproducten die worden gebruikt als grondstoffen, worden doorgaans niet

getest.

Testen van eindproducten

4. De risicobeoordeling om het testen van eindproducten te omlijnen, moet vooral de producteigenschappen, het gebruik van het product en de risico's in verband met de bereiding ervan in ogenschouw nemen.

5. Doorgaans wordt voor ex tempore bereide producten geen kwaliteitsbeheersingstest uitgevoerd.

Laboratoriumreagentia gebruikt voor het testen

6. Voor opslag bereide laboratoriumreagentia moeten met de bereidingsdatum en de vervaldatum worden gemarkeerd.

6.5 Vrijgave

1. De eindverantwoordelijke is uiteindelijk verantwoordelijk voor de kwaliteit van bereide en vrijgegeven geneesmiddelen. De daadwerkelijke vrijgave kan worden gedelegeerd aan een andere daartoe bevoegd persoon (bv. verantwoordelijke voor vrijgave).

2. Vrijgave van een product moet de verificatie omvatten dat de geneesmiddelen aan de geldende specificaties voldoen en dat zij zijn bereid in overeenstemming met geldige procedures en het principe van goede bereidingspraktijken beschreven in deze gids.

7. Uitbesteed werk

7.1 Beginselen

1. Afhankelijk van de lokale situatie en van de nationale wetgeving kan werk dat door een verzorgingsinstelling wordt uitbesteed, activiteiten omvatten die rechtstreeks te maken hebben met de bereiding, zoals het bewerken, het verpakken of de kwaliteitscontrole, maar ook diensten die niet rechtstreeks te maken hebben met de bereiding maar evengoed een aanzienlijk effect hebben op de kwaliteit van de bereide producten, of op eventuele voortgebrachte kwaliteitscontroleresultaten. Zulke diensten, die vaak aan een andere afdeling of organisatie worden uitbesteed, kunnen bestaan uit het volgende:

- a. onderhoud van het luchtwerkingssysteem, watersystemen of andere nutsvoorzieningen;
- b. onderhoud van belangrijke apparatuur zoals isolators, laminaire luchtstroomkasten, sterilisatoren, weegschalen;
- c. sterilisatie van componenten en verbruiksgoederen, zoals dweilen, kleding, schalen;
- d. omgevingsmonitoringdiensten;
- e. levering van microbiologisch verbruiksgoederen (bijv. sedimentatieplaten);
- f. afvalverwerking;
- g. ongediertebestrijding.

2. Alle werkzaamheden die de kwaliteit van bereide producten kunnen beïnvloeden en die worden uitbesteed aan een derde partij, moeten het onderwerp zijn van een schriftelijke technische overeenkomst.

3. In een noodsituatie kan een afzonderlijk, ex tempore bereid geneesmiddel worden verkregen zonder een schriftelijke overeenkomst. Dit dient een uitzonderlijke gebeurtenis te zijn.

bereidingsverslag worden toegevoegd.

2. Wanneer het defect van een product is gemeld, moet overwogen worden om na te gaan of andere producten eveneens zijn getroffen en om de levering te staken totdat het probleem volledig is onderzocht.

8.3 Terugroepingen

1. Wanneer defecten potentieel gevaarlijk zijn voor de gezondheid, dient een terugroeping van het product onmiddellijk in gang te worden gezet en de bevoegde autoriteit zonder uitstel te worden geïnformeerd.
2. Een schriftelijke procedure voor terugroeping moet worden voorzien.
3. Teruggeroepen producten moeten als zodanig worden gemerkt en in afgescheiden ruimten worden opgeslagen. Er moet worden gegarandeerd dat zij niet per vergissing kunnen worden afgeleverd.
4. De voortgang van de terugroeping moet worden gedocumenteerd. Een eindrapport moet worden afgegeven, inclusief een overeenstemming tussen het aantal afgeleverde en teruggekregen producten. Het rapport moet gedurende vijf jaar worden bewaard, mits nationale regelgevingen geen andere bewaartermijnen vereisen.

9. Zelfevaluaties (interne audit)

9.1 Beginselen

1. Het kwaliteitsverzekeringssysteem, met inbegrip van personeelsaangelegenheden, ruimten, apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitsbeheersing, distributie van het geneesmiddel, regelingen voor de afwikkeling van klachten en uitbesteed werk, moeten op gezette tijden worden onderzocht om te verifiëren of zij in overeenstemming zijn met de beginselen van de goede bereidingspraktijken zoals beschreven in deze gids.
 2. Een programma van zelfcontrole moet worden opgezet, dat het type en de complexiteit van uitgevoerde activiteiten in ogenschouw neemt en dat een jaarlijks plan voor zelfcontrole omvat, met dossiers en bewijzen dat passende corrigerende maatregelen zijn getroffen.
 3. Zelfcontroles moeten op onafhankelijke en gedetailleerde wijze worden uitgevoerd door aangewezen bekwame personen.
-